



Universidade do Estado do Rio de Janeiro

Centro Biomédico

Instituto de Medicina Social

Anna Maria Sales

Controle da Hanseníase: detecção precoce através do exame de contatos e avaliação do tratamento dos pacientes submetidos a 12 doses da poliquimioterapia (PQT/OMS)

Rio de Janeiro

2011

Anna Maria Sales

Controle da Hanseníase: detecção precoce através do exame de contatos e avaliação do tratamento dos pacientes submetidos a 12 doses da poliquimioterapia (PQT/OMS)

Tese apresentada como requisito parcial para obtenção do título de Doutor, ao Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva, do Instituto de Medicina Social da Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Área de concentração: Epidemiologia

Orientador: Prof. Maria Lúcia Fernandes Penna

Rio de Janeiro

2011

CATALOGAÇÃO NA FONTE
UERJ / REDE SIRIUS / BIBLIOTECA CB/C

S163 Sales, Anna Maria.

Controle da Hanseníase: detecção precoce através do exame de contatos e avaliação do tratamento dos pacientes submetidos a 12 doses da poliquimioterapia (PQT/OMS) / Anna Maria Sales. – 2011.
163f.

Orientadora: Maria Lucia Fernandes Penna.
Tese (Doutorado) – Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Instituto de Medicina Social.

1. Hanseníase – Tratamento – Teses. 2. Hanseníase – Controle – Teses. 3. Pessoa com incapacidades física. 4. Fatores de risco – Teses. I. Penna, Maria Lucia Fernandes. II. Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Instituto de Medicina Social. III. Título.

CDU 616-002.73

Autorizo, apenas para fins acadêmicos e científicos, a reprodução total ou parcial desta dissertação, desde que citada a fonte.

Assinatura

Data

Anna Maria Sales

**Controle da Hanseníase: detecção precoce através do exame de contatos e
avaliação do tratamento dos pacientes submetidos a 12 doses da
poliquimioterapia (PQT/OMS)**

Tese apresentada, como requisito parcial para a obtenção do título de Doutor, ao Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva, do Instituto de Medicina Social da Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Área de concentração: Epidemiologia.

Aprovada em 28 de abril de 2011.

Banca Examinadora:

Prof.^a Dra. Maria Lucia Fernandes Penna (Orientadora)
Instituto de Medicina Social – UERJ

Prof. Dr. Guilherme Werneck Loureiro
Instituto de Medicina Social – UERJ

Prof. Dr. Joaquim Gonçalves Valente
Instituto de Medicina Social – UERJ

Prof.^a Dra. Euzenir Nunes Sarno
Instituto Oswaldo Cruz (IOC) – Fiocruz

Prof.^a Dra. Maria Aparecida Faria Grossi
Universidade Estadual de Minas Gerais - UEMG

Rio de Janeiro

2011

DEDICATÓRIA

A minha família, em especial a minha querida mãe, Ritinha, que infelizmente não pôde comemorar comigo esse momento, o qual ela, com certeza, ficaria muito feliz.

AGRADECIMENTOS

A Maria Lucia Penna – orientadora, pela confiança, e por seus conhecimentos científicos.

A todos os amigos do Ambulatório Souza Araújo e do Laboratório de Hanseníase, por tudo, vocês foram fundamentais.

A todos os professores do Instituto de Medicina Social da UERJ, pela competência, dedicação e disponibilidade que observei em todos.

A todos os amigos que fiz durante o período do Doutorado no Instituto de Medicina Social da UERJ, ficou tudo muito mais agradável, espero tê-los sempre por perto.

Aos funcionários do Instituto de Medicina Social da UERJ, em especial aos membros da Secretaria Acadêmica, pelo apoio técnico-administrativo na UERJ.

Ao Sérgio, Luiza e Rodolfo, agradeço a todo o momento por vocês existirem, e pelo apoio incondicional.

A minha mãe e avó (ambas *in memoriam*), pelo amor dedicado e tudo que sempre me proporcionaram.

A minha irmã Sandra, prima-irmã Beth e meu pai, pelo carinho e pela força de sempre.

Enfim, agradeço a todos, especialmente a TODOS, que com o tripé que impulsiona a vida, AMIZADE, AMOR e SABEDORIA, me ajudaram nesta jornada. Jamais teria conseguido sem a ajuda de vocês.

RESUMO

SALES, Anna Maria. *Controle da Hanseníase: Detecção precoce através do exame de contatos e avaliação do tratamento dos pacientes submetidos a 12 doses de poliquimioterapia (PQT/OMS)*. 2011. XXXf. Tese (Doutorado em Saúde Coletiva). Instituto de Medicina Social, Universidade Estadual do Rio de Janeiro, 2011.

O diagnóstico precoce e o tratamento são imprescindíveis para o controle da hanseníase, pois visam eliminar o mais precocemente possível as fontes de transmissão. O principal critério de cura da doença é o tempo de tratamento, relacionado às doses fixas da poliquimioterapia. O tempo de tratamento dos pacientes multibacilares foi reduzido de 24 para 12 doses em até 18 meses em 1998. Os objetivos desta tese foram: avaliar a detecção de casos de hanseníase entre os contatos dos pacientes e avaliar fatores de risco associados à piora das incapacidades físicas nos pacientes após a alta do tratamento poliquimioterápico com as 12 doses mensais. Dois artigos foram elaborados. O primeiro artigo avaliou características dos pacientes com hanseníase e de seus contatos associadas ao risco de adoecimento entre os contatos. O segundo artigo avaliou fatores de risco relacionados à piora das incapacidades físicas dos pacientes com hanseníase multibacilar, submetidos ao tratamento com 12 doses fixas da poliquimioterapia. Os resultados mostraram que o risco para hanseníase, relacionado aos contatos foi o tipo de convivência com o caso índice. Entre os fatores dos casos índices, a carga bacilar foi o único associado ao adoecimento dos contatos. Além desses fatores, os contatos que apresentam relação de consangüinidade com o caso índice e os contatos dos pacientes com menor nível de escolaridade mostraram maior chance de se apresentarem doentes no momento do diagnóstico do caso índice. A cicatriz BGC e a vacina recebida após o diagnóstico do caso índice contribuíram independentemente como fatores de proteção. A neuropatia piorou em 40% dos pacientes durante o período de 10 anos após a alta do tratamento. Esta piora foi associada à presença de incapacidades físicas e ao número de lesões cutâneas no momento do diagnóstico assim como à presença de neurite durante o acompanhamento.

Palavras-chave: Hanseníase. Tratamento. Poliquimioterapia. Incapacidades físicas. Detecção precoce. Exame de contatos.

ABSTRACT

Early diagnosis and treatment are essential for the control of leprosy disease, since they aim to eliminate as soon as possible sources of transmission. The main criterion for cure of the disease is the treatment time, related to fixed doses of multidrug therapy. The duration of treatment of multibacillary patients was reduced from 24 to 12 doses up to 18 months in 1998. The aim of this thesis is to evaluate the detection of leprosy among contacts of patients and to evaluate risk factors associated with worsening of physical disability in patients after discharge from the treatment with 12 monthly doses. Two articles have been prepared. The first article evaluated characteristics of leprosy patients and their contacts related to risk of disease among the contacts. The second article evaluated risk factors related to the worsening of the physical disabilities of patients with multibacillary leprosy, undergoing treatment with fixed doses of 12 multidrug therapy. The results showed that the risk for leprosy among contacts was related to the type of relationship with the index case. Among the factors of the index cases, the bacterial load was the only factor associated with the disease among contacts. Besides these factors, the contacts that are related to consanguinity with the index case and contacts of patients with lower education level showed a greater chance of presenting patients at diagnosis of the index case. The scar and the BGC vaccine received after the diagnosis of the index case contributed independently as protective factors. Neuropathy worsened in 40% of patients during the 10 years after the discharge of treatment. This worsening was associated with the presence of physical disabilities and number of lesions at time of diagnosis as well as the presence of neuritis during monitoring.

Keywords: Leprosy. Treatment. Multidrug therapy. Physical disabilities. Early case detection. Contacts examination.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Quadro 1	Correlação entre as classificações de Madri (1953), Ridley & Jopling (1966) e da OMS (1982) adotadas para a hanseníase	16
Quadro 2	Escala Logarítmica de Ridley	24
Quadro 3	Critérios de avaliação do grau de incapacidade e da função neural.	29
Quadro 4	Formulário para avaliação do grau de incapacidade física e registro de grau máximo da OMS e do escore EHF	31
Quadro 5	Principais aspectos para distinção entre estados reacionais e recidiva.	38
Quadro 6	Graduação da força muscular.	58
Figura 1	Fluxograma do atendimento do caso índice e seus contatos no Ambulatório de Hanseníase.	61

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

BAAR	Bacilo álcool-ácido resistente
BB	"Borderline-Borderline"
BCG	Bacille Calmette-Guérin
BL	"Borderline-Lepromatosa
BT	"Borderline"-Tuberculóide
DDS	Diaminodifenil sulfona - Dapsona
DNA	Ácido desoxirribonucléico
DNDS	Divisão Nacional de Dermatologia Sanitária
EFH	<i>Eye Foot Hands</i> - Olhos Pés Mãos
ENH	Eritema Nodoso Hansênico
ENL	Eritema Nodoso Leprótico
GI	Grau de incapacidade
HE	Hematoxilina-eosina
IB	Índice baciloscópico
LL	Lepromatosa-Lepromatosa
MB	Multibacilar
MRC	<i>The Medical Research Council</i>
<i>M. leprae</i>	<i>Mycobacterium leprae</i>
OMS	Organização Mundial de Saúde
PB	Paucibacilar
PCR	Reação em cadeia da polimerase
PNCH	Programa Nacional de Controle da Hanseníase
PQT	Poliquimioterapia
RR	Reação Reversa
SINAN	Sistema de Informação de Agravos de Notificação
TNF- α	Tumor de Necrose Tumoral-alfa
TT	Tuberculóide-Tuberculóide
VMT	<i>Voluntary Muscle Testing</i> - Teste Muscular Voluntário

SUMÁRIO

	INTRODUÇÃO	13
1	HANSENÍASE	14
1.1	Considerações gerais	14
1.2	Situação epidemiológica	15
1.3	Ciclo biológico	18
1.3.1	<i>Mycobacterium leprae</i>	18
1.3.2	<u>Transmissão</u>	19
1.4	Manifestações clínicas	19
1.4.1	<u>Estados reacionais</u>	25
1.5	Diagnóstico	27
1.5.1	<u>Avaliação dermatológica</u>	28
1.5.2	<u>Avaliação neurológica</u>	29
1.5.3	<u>Diagnóstico laboratorial</u>	29
1.5.4	<u>Exame histopatológico</u>	30
1.5.5	<u>Teste de Mitsuda</u>	31
1.6	Disfunção neural e as incapacidades físicas na hanseníase	31
1.6.1	<u>Avaliação das incapacidades físicas</u>	33
1.6.1.1	Grau máximo de incapacidade física.....	33
1.6.1.2	Escore EFH (olhos, mãos e pés).....	34
1.6.1.3	Índice de incapacidade física.....	34
1.7	Imunoprofilaxia e quimioprofilaxia	36
2	QUIMIOTERAPIA	39

2.1.	Drogas	39
2.2	Resistência e persistência bacteriana: motivos de falha terapêutica	40
2.3	Poliquimioterapia (PQT) recomendada pela OMS	44
2.4	Duração do tratamento poliquimioterápico	45
2.4.1	<u>A redução do esquema terapêutico de 24 para 12 doses</u>	46
2.5	A implementação da PQT/OMS no Brasil	48
3	CONTROLE DA HANSENÍASE	50
3.2	Estratégias de controle	51
3.1.1	Detecção precoce de casos novos.....	51
3.1.2	Vigilância de contatos.....	53
3.1.3	Controle baseado na poliquimioterapia (PQT).....	54
3.3	Atenção à saúde em hanseníase	55
4	JUSTIFICATIVA	57
5	OBJETIVOS	58
5.1	Geral	58
5.2	Específicos	58
5.2.1	<u>Parte 1: Detecção de casos de hanseníase entre os contatos dos pacientes</u>	58
5.2.2	<u>Parte 2: Incapacidades físicas após o tratamento poliquimioterápico dos pacientes multibacilares com as 12 doses fixas mensais</u>	58
6	MÉTODOS	59
6.1	Metodologia Geral	59
6.1.1	<u>População base do estudo</u>	59
6.1.2	<u>Avaliação do diagnóstico de hanseníase</u>	59
6.2	Parte 1: Detecção de casos de hanseníase entre os contatos dos pacientes	62

6.2.1	<u>População de estudo</u>	62
6.2.1.1	Acompanhamento dos contatos.....	63
6.2.2	<u>Variáveis do estudo</u>	65
6.2.2.1	Variável desfecho.....	65
6.2.2.2	Variáveis explicativas.....	65
6.3	Parte 2: Incapacidades físicas após o tratamento poliquimioterápico dos pacientes multibacilares com as 12 doses fixas mensais	67
6.3.1	<u>População de estudo</u>	67
6.3.2	<u>Variáveis de estudo</u>	68
6.3.2.1	Variável desfecho.....	68
6.3.2.2	Variáveis preditoras.....	69
7	RESULTADOS	71
7.1	Parte 1: Detecção de casos de hanseníase entre os contatos dos pacientes	71
7.1.1	<u>Artigo 1: Diagnóstico de hanseníase entre os contatos dos pacientes: Um estudo multinível dos fatores de risco</u>	71
7.2	Parte 2: Incapacidades físicas após o tratamento poliquimioterápico dos pacientes multibacilares com as 12 doses fixas mensais	73
7.2.1	<u>Artigo 2: Avaliação da evolução das incapacidades físicas pela hanseníase após a alta da poliquimioterapia (PQT/OMS) 12 doses: Análise de sobrevida</u>	73
8	CONCLUSÕES	94
	REFERÊNCIAS	97
	APÊNDICE A - Relato de casos.....	103
	APÊNDICE B - Artigo 1: Leprosy among patient contacts: A multilevel study of risk factors.....	113
	APÊNDICE C - Análise de resíduos para o modelo de sobrevida final (modelo 3) do artigo 2.....	137

APÊNDICE D - Tabela de análise das perdas do artigo 2.....	139
APÊNDICE E - Script do artigo 2 no R.....	141
ANEXO A - Ficha de atendimento clínico dos pacientes.....	151
ANEXO B - Ficha de avaliação fisioterápica.....	156
ANEXO C - Ficha de atendimento e acompanhamento dos contatos.	159

INTRODUÇÃO

Esta tese aborda o tema controle de transmissão da hanseníase sobre os seguintes aspectos: exame de contatos dos pacientes e controle pelo tratamento com a poliquimioterapia preconizada pela Organização Mundial de Saúde, com foco na avaliação da evolução das incapacidades físicas dos pacientes, após a redução do tempo de tratamento dos pacientes multibacilares de 24 para 12 doses mensais.

Os dados utilizados nesta tese são provenientes da coorte de pacientes de hanseníase e seus contatos acompanhados no Ambulatório Souza Araújo, que é parte integrante do Laboratório de Hanseníase da Fundação Oswaldo Cruz do Rio de Janeiro.

A tese será apresentada em formato de artigos científicos conforme recomendação do Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva do Instituto de Medicina Social (IMS). O primeiro artigo, publicado no periódico PLoS Neglected Tropical Diseases, é sobre o risco de adoecimento de contato de hanseníase, sendo avaliadas as características destes contatos e dos casos índice, tendo sido utilizados modelos multiníveis para a análise estatística. O segundo artigo é sobre a avaliação das incapacidades físicas causadas pela hanseníase após a alta terapêutica da poliquimioterapia, tendo sido utilizada a análise de sobrevida para avaliação dos fatores de risco.

Quanto à avaliação da recidiva da hanseníase, devido à raridade do evento e ao tempo de seguimento após a alta, é apresentada uma descrição dos casos dos pacientes submetidos à poliquimioterapia (PQT) da OMS com as 12 doses fixas, que apresentaram recidiva da doença, com o objetivo de avaliar os critérios adotados para o diagnóstico de recidiva da doença. Este estudo será apresentado como apêndice (Apêndice A) por suas características metodológicas, sendo predominantemente de caráter clínico e não epidemiológico.

No capítulo 6 - "Métodos" foram detalhados os aspectos metodológicos referentes aos dados comuns aos artigos. No capítulo 7 - "Resultados" estão apresentados o resumo em português do primeiro artigo e o segundo artigo completo em português. No apêndice B - "Artigos da tese", a versão publicada do primeiro artigo.

1 HANSENÍASE

1.1 Considerações gerais

A hanseníase é uma doença infecto-contagiosa de evolução lenta, causada pelo *Mycobacterium leprae* (*M. leprae*), bacilo intracelular obrigatório, que apresenta tropismo, principalmente, pela pele e pelos nervos periféricos. Dependendo da resposta imunológica do hospedeiro frente ao bacilo, um espectro de apresentações clínicas e histopatológicas pode ser observado. A doença apresenta alto poder incapacitante decorrente dos processos patológicos e imunológicos que ocorrem diretamente nos nervos periféricos. Estes podem evoluir para incapacidades físicas, deformidades e seqüelas, responsáveis pela morbidade da doença, além de repercussões sociais e psicológicas nos pacientes.

Em 1991, dez anos após a introdução da poliquimioterapia (PQT), a Organização Mundial de Saúde (OMS) propôs, na 44ª Assembléia Mundial de Saúde, a eliminação da hanseníase como problema de saúde pública a ser alcançada em 2000, refletindo um otimismo semelhante ao observado após a descoberta da dapsona na década de 40. O estabelecimento desta meta foi importante para fornecer base para os Programas de Hanseníase, com uma garantia de empenho político e financeiro. ^(1, 2)

A poliquimioterapia (PQT) vem sendo utilizada em larga escala há mais de 25 anos, sem que existam evidências de seu impacto na transmissão da hanseníase. De acordo com o relatório da Organização Mundial de Saúde que avalia 25 anos de sua utilização no mundo ⁽³⁾, um melhor conhecimento sobre a transmissão do *M. leprae* ainda é necessário para embasar ações de controle com grande impacto na transmissão ⁽⁴⁾. A taxa de detecção de casos novos de hanseníase permanece alta em muitas partes do mundo, inclusive no Brasil, embora a prevalência de casos conhecidos no mundo tenha sido muito reduzida. ⁽⁵⁾

A hanseníase é doença de grande magnitude no Brasil, tendo sido incluída, pelo próprio país, entre as outras doenças referidas no sexto Objetivo de Desenvolvimento do Milênio (ODM). Após duas décadas de implantação dos esquemas de tratamento poliquimioterápico, uma desaceleração na produção de

novos casos era esperada. Todavia, os coeficientes médios de detecção em um número significativo de municípios corroboram o tratamento da hanseníase como um problema de saúde pública, considerado prioritário pelo Ministério da Saúde. ⁽⁶⁾

1.2 Situação epidemiológica

No mundo, o número de casos da doença diminuiu com a melhoria das condições de vida, os avanços tecnológicos e terapêuticos e estratégias para o controle da doença. Com a poliquimioterapia (PQT), introduzida na década de 1980, a cura dos pacientes em tratamento teve grande impacto na redução da prevalência. ⁽²⁾ Até o início de 2010, a prevalência global de hanseníase registrada, em 141 países, foi de 211.903 casos, enquanto o número de casos novos detectados em 2009 foi de 244.796. Mundialmente, a detecção de casos novos caiu de 620.638 casos em 2002 para 244.796 em 2009. Durante 2009, os 16 países que detectaram mais de 1.000 casos novos foram responsáveis por 93% dos casos novos no mundo. ⁽⁷⁾

A partir de 1991, o Brasil assumiu, junto com outros países, a meta proposta pela OMS, de eliminação da hanseníase como problema de saúde pública, ou seja, reduzir a prevalência, em âmbito global, para menos de 1 caso em cada 10.000 habitantes até 2000. ⁽¹⁾ Observou-se um significativo decréscimo na prevalência da doença nos países endêmicos. A prevalência global estimada foi reduzida em mais de 80% nos últimos anos através da cura de mais de 15 milhões de pacientes. ⁽⁸⁾ Este compromisso foi importante para desencadear ações mais efetivas de redução deste indicador. E a partir dos anos 1990, o Brasil reduziu significativamente a prevalência da hanseníase, chegando a 2009 com a taxa de 1,99 casos por 10.000 habitantes. ⁽⁹⁾

No Brasil, a hanseníase apresenta tendência de estabilização dos coeficientes de detecção, porém, a situação epidemiológica da doença no país é considerada heterogênea devido à grande variação desse coeficiente nas várias regiões do país, mantendo patamares muito altos nas regiões Norte, Centro-Oeste e Nordeste. Agregados (clusters) espaciais de alto risco para a doença foram delimitados com o uso da estatística scan, mostrando que 10 destes clusters

abrigavam 53,5% dos casos detectados em apenas 17,5% da população brasileira.
(10)

A série histórica de detecção geral e predição de casos novos de hanseníase por 100.000 habitantes entre 1980 e 2010 mostra reversão da tendência ascendente, com início a partir do ano 2000. A tendência à estabilização foi evidenciada pela análise de longas séries históricas de detecção geral de casos novos e de casos em menores de 15 anos. ⁽¹⁰⁾ Os indicadores de monitoramento da endemia demonstram a ocorrência de casos novos em crianças e adolescentes, sobretudo nas áreas hiperendêmicas, assim como percentuais elevados do grau de incapacidade 2 nos estados com baixa detecção de casos, sinalizando o diagnóstico tardio da doença. A existência de casos novos em menores de 15 anos demonstra a permanência de focos de transmissão ativos, sendo considerado o principal indicador de monitoramento da endemia. No Brasil, em 2009, o coeficiente geral de detecção de casos novos em menores de 15 anos foi de 5,43 casos novos por 100.000 habitantes (considerado muito alto). Porém, se na Região Sul do país foram detectados 0,31 casos novos por 100.000 habitantes menores de 15 anos, na Região Norte, este mesmo coeficiente atingiu 15,23 casos novos detectados nessa população.

O grau de incapacidade no diagnóstico, sinal do diagnóstico tardio, indica a existência de problemas relacionados ao acesso dos usuários à rede de saúde, à qualificação dos profissionais de saúde para o diagnóstico precoce, acompanhamento de doentes e vigilância dos contatos, e também ao conhecimento da população sobre sinais e sintomas da doença, às condições sociais de gênero, raça e educação. Em 2009, percentuais de casos diagnosticados com grau 2 de incapacidade acima de 10% , que corresponde a alta magnitude, foram encontrados nos seguintes estados: Amazonas (10,2%); Rio Grande do Norte (10,8%); São Paulo (10,3%); Paraná (12,7%); Santa Catarina (11,7%); Distrito Federal (12,6%). Nesse conjunto, dois estados pertencem à Região Sul e um deles à Região Sudeste, que estão entre aquelas com os menores coeficientes de casos novos. Esse indicador confirma a necessidade da vigilância rigorosa da hanseníase, mesmo quando os coeficientes de detecção não atingem patamares tão preocupantes quanto os das regiões mais endêmicas. ⁽⁹⁾

Quanto à distribuição da doença em relação sexo, em 2009, do total de casos detectados, 55,2% eram do sexo masculino. O número de casos em homens é

maior do que em mulheres em quase todos os estados, com exceção da Paraíba, Pernambuco, Alagoas e Rio Grande do Sul. Os homens apresentam a maior proporção de casos, assim como também são diagnosticados mais tardiamente e têm mais recidivas.⁽⁹⁾

Segundo critérios raciais e étnicos, o número de casos novos é maior na população negra (soma das populações preta e parda, conforme definição do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Os coeficientes relativos às populações amarelas e indígenas mantiveram-se estáveis, porém o percentual de casos novos na população preta e parda no período de 2001 a 2009 passou de 59,4% a 67% enquanto que na população branca a proporção caiu de 38,8% a 31,4%. Esse aumento na detecção de casos em relação à população negra pode estar relacionado ao maior acesso aos serviços de saúde, no entanto, deve-se lembrar que pretos e pardos são maioria entre os habitantes das áreas mais pobres e também estão em desvantagem em relação a outros indicadores de saúde.⁽⁹⁾

Em relação ao grau de escolaridade, em 2009, os maiores percentuais de casos novos são diagnosticados entre pessoas com ensino fundamental (67,5%) e ensino médio (17,4%). No grupo que apresenta nível superior o percentual de casos novos é de 3,4%. Estas informações são relevantes, sobretudo, para a definição das ações de controle, em particular daquelas relacionadas à comunicação e educação. Assim sendo, o problema da hanseníase no Brasil revela e também reforça desigualdades socioeconômicas, de gênero e raça/etnia ainda presentes na sociedade brasileira.⁽⁹⁾

Segundo a OMS (2010), o Brasil diagnosticou 37 610 casos novos durante o ano de 2009, sendo 21.414 multibacilares, 16.865 casos de hanseníase em mulheres, 2.669 entre crianças e 2310 casos diagnosticados com grau 2 de incapacidade, além de 1.483 recidivas.⁽⁷⁾

1.3 Ciclo biológico

1.3.1 Mycobacterium leprae

O *Mycobacterium leprae* (*M. leprae*) é um bacilo gram positivo, que apresenta parede celular rica em lipídeos complexos, que lhe conferem a propriedade de ser um bacilo álcool-ácido resistente (BAAR), ou seja, cora-se pela fuccina e não descora pelos ácidos e alcoóis quando corado pelo método de Ziehl-Neelsen. Por este método, os bacilos viáveis são bactérias em forma de bastonetes, que se coram uniformemente em vermelho e que se apresentam isoladas ou agrupadas em globias. ^(11, 12)

O *M. leprae* é um patógeno intracelular obrigatório, que infecta preferencialmente as células de Schwann humanas e fagócitos, como macrófagos teciduais e células dendríticas. Afeta principalmente a pele e os nervos periféricos. O *M. leprae* pode ainda infectar outros tipos celulares como as células epiteliais, endoteliais e fibroblastos, acomete ainda mucosas, olhos, linfonodos, medula óssea, vísceras abdominais e testículos. ⁽¹³⁾

A temperatura ideal de crescimento do bacilo é entre 27⁰ C e 33⁰ C, por isso é mais freqüente nas áreas mais frias do corpo humano (extremidades e face: orelhas e nariz)⁽¹⁴⁾. Apesar de causar doença apenas em seres humanos, o bacilo pode se replicar em coxim plantar de camundongos e produzir infecção disseminada em tatus de nove bandas, o qual possui temperatura corporal ideal de 33⁰ C. ⁽¹⁵⁾

O *M. leprae* possui genoma relativamente pequeno. O genoma completo do *M. leprae* publicado em 2001 revelou que 27% são pseudogenes, assim denominados devido à perda de regiões necessárias à sua transcrição e ou tradução. Sua incapacidade de cultivo em meios artificiais, provavelmente por perda de genes envolvidos em importantes vias metabólicas ⁽¹⁶⁾, tem sido um dos fatores de frustração no meio científico, pois a cultura *in vitro* é requisito para o estudo das vias metabólicas e fatores de virulência dos microrganismos e das doenças por eles causadas.

1.3.2 Transmissão

A descoberta do *M. leprae* em 1874 refutou a teoria hereditária da lepra, porém, até hoje, o modo de transmissão do *M. leprae* não está completamente elucidado. O trato respiratório é considerado a principal porta de entrada e de saída do *M. leprae* do organismo, principalmente a mucosa do trato respiratório superior, especialmente a do nariz.⁽¹⁷⁾ O bacilo se reproduz muito lentamente, com um tempo de multiplicação de aproximadamente 12 dias. A média do tempo de incubação da doença é de 3 a 5 anos⁽¹⁸⁾, porém é difícil saber o período de incubação preciso, que pode variar de 1 a 20 anos, tornando quase impossível determinar o tempo e grau de exposição ao bacilo. Tradicionalmente, os pacientes com a forma multibacilar são considerados a principal fonte de infecção, mas o risco de desenvolver hanseníase entre contatos domiciliares de pacientes paucibacilares é consideravelmente maior do que o da população geral.^(19, 20) Isto pode, em parte, ser devido a fontes comuns de infecção fora de casa. Além disso, a presença de DNA de *M. leprae* na mucosa nasal de indivíduos saudáveis foi demonstrada em populações de áreas endêmicas para hanseníase.⁽²⁰⁾ Estudos com PCR nasal têm mostrado evidências de carreadores temporários e até infecção subclínica, na qual pessoas infectadas podem passar por um período de excreção nasal.⁽²¹⁾ Não pode, portanto, ser excluída a possibilidade de transmissão pelos portadores sãos e por aqueles com infecção subclínica⁽²²⁾.

1.4 **Manifestações clínicas**

A hanseníase possui uma variedade de manifestações clínicas, que refletem diferentes processos patológicos determinados pelo equilíbrio entre a proliferação bacilar e o desenvolvimento da resposta imune do hospedeiro. Esta variedade é sistematizada através da classificação clínica da doença, importante para determinação do prognóstico, conduta terapêutica e controle epidemiológico.

Em 1937, Rabello descreveu a existência de uma forma indeterminada e dois tipos polares tuberculóide e lepromatoso, baseado no estado evolutivo, imunidade celular específica avaliada pelo teste Mitsuda, baciloscopia e exame histopatológico. (23)

Em 1953, no VI Congresso Internacional de Hanseníase, foi criada a chamada classificação de Madrid, que acrescenta aos critérios de Rabello, critérios imunológicos, definindo então, três grupos e quatro formas clínicas: o grupo polar, com as formas tuberculóide e virchowiana, o grupo transitório e inicial, com a forma indeterminada e o grupo instável e intermediário, com a forma dimorfa. (24)

Em 1966, Ridley e Jopling conceberam uma classificação baseada nos critérios clínicos, bacteriológicos e principalmente imunológicos, que levava em consideração as variações da resposta imune celular apresentada pelos pacientes individualmente. Na classificação espectral de Ridley e Jopling, as formas polares foram mantidas: tuberculóide-tuberculóide (TT) e lepromatoso-lepromatoso (LL) e acrescentaram as formas "borderline" tuberculóide (BT), "borderline-borderline" (BB) e "borderline"-lepromatosa (BL), que constituem o grupo "borderline", clinicamente complexo e caracterizado pela instabilidade clínica, imunológica e histopatológica. (25) Em 1974, a forma clínica indeterminada (I) foi acrescentada à classificação de Ridley e Jopling, que por representar um estágio inicial, no qual não há uma resposta imunológica definida não foi incluída na classificação inicial. (26)

A partir de 1982, com a implementação da poliquimioterapia (PQT), a Organização Mundial de saúde (OMS) propôs uma classificação visando uma melhor operacionalização na rede básica de saúde definida pelo índice baciloscópico (IB) no momento do diagnóstico, que classificava os pacientes com IB igual ou superior a dois em qualquer sítio de coleta como multibacilares (MB), e aqueles com IB negativo ou inferior a dois como paucibacilares (PB) (27). A partir de 1988, todos os casos com baciloscopia positiva deveriam ser classificados como MB e tratados como tal e aqueles com baciloscopia negativa deveriam ser considerados PB. (28)

Devido às dificuldades para realização do exame baciloscópico, na rede de atenção básica em saúde, para fins de tratamento, foi adotada uma forma simples de classificação pela OMS baseada no número de lesões cutâneas, onde portadores de até 5 lesões são classificados como PB e com mais de 5 lesões como MB. (28)

Atualmente, as classificações mais utilizadas são a de Madrid, a classificação operacional em PB e MB, utilizadas nos programas de controle da doença e a de

Ridley e Jopling mais utilizada em pesquisa e na rotina diagnóstica de alguns serviços de saúde. (Quadro 1)

Madri	Indeterminada (I)	Tuberculóide (T)	Dimorfa (D)	Virchoviana (V)
Ridley & Jopling	**I	TT	*BT BB BL	LL
OMS	Paucibacilares		Multibacilares	

Quadro 1: Correlação entre as classificações de Madri (1953), Ridley & Jopling (1966) e da OMS (1982) adotadas para a hanseníase. TT: Tuberculóide-tuberculóide; *BT: *Borderline*-tuberculóide, embora esteja no grupo das formas intermediárias, apresenta características da forma tuberculóide e operacionalmente tem sido classificada como paucibacilar; BB: *Borderline-Borderline*; BL: *Borderline-Lepromatoso* e LL: *Lepromatoso-Lepromatoso*.

** I: incluída posteriormente em 1974

A classificação de Ridley e Jopling (1966)⁽²⁵⁾ é a que melhor reflete a imunidade do paciente e definiu as seguintes formas:

A hanseníase tuberculóide (TT) caracteriza-se clinicamente por apresentar lesão cutânea tipo placa, em geral única, eritematosa ou hipopigmentada, com bordas bem definidas, margens elevadas, na qual o acometimento de ramos neurais intradérmicos se acentua rapidamente, resultando em alterações sensitivas e autonômicas, que evoluem para hipoestesia, anestesia, pele seca e hipohidrótica, com rarefação de pêlos. O acometimento de nervos periféricos, embora não seja freqüente, pode ocorrer e ser correspondente ou não ao local onde a lesão dermatológica está presente. A baciloscopia é negativa e o teste de Mitsuda positivo. O exame histopatológico mostra granulomas tuberculóides bem definidos, na derme e por vezes infiltram a camada basal da epiderme, com numerosos linfócitos e ausência de bacilos.

Hanseníase "*borderline*"-tuberculóide (BT) na qual a clínica se assemelha à da hanseníase tuberculóide-tuberculóide, porém, em geral, as lesões são mais numerosas e maiores. As lesões, que podem ser máculas ou placas, de tamanhos variados, tendem a ser bem definidas, porém as bordas são menos infiltradas e menos delimitadas do que a forma TT. Podem ser lesões mais extensas, com presença de lesões satélites. As lesões neurais são significativas, podendo ser graves e em geral com acometimento assimétrico. O exame histopatológico é semelhante ao da forma TT.

Hanseníase "*borderline*"-"*borderline*"(BB) que é a mais instável dentro do espectro, caracteriza-se pela presença de placas eritematosas com bordos externos mal delimitados e centro oval hipopigmentado com bordos internos bem definidos.

Podem ser vistas, também lesões satélites pequenas. A lesão típica desta forma é a chamada lesão foveolar (em "queijo-suiço"), com tendência à distribuição simétrica. Histologicamente, as células epitelióides estão difusamente espalhadas no granuloma e não se encontram envoltas por linfócitos. As células gigantes de Langhans, em geral, estão ausentes; os linfócitos, quando presentes, estão difusamente dispersos. Os feixes nervosos são mais facilmente identificáveis e mostram proliferação moderada das células de Schwann. Os bacilos estão presentes com intensidade de 3 a 4+.

A forma "*borderline*"-lepromatosa (BL) mostra lesões cutâneas tipo máculas, pápulas, placas ou nódulos. As lesões são numerosas, assimétricas, parcialmente anestésicas, de aspecto não tão brilhante e edematoso, como na forma BB. Algumas placas são muito grandes, outras têm aspecto foveolar e alguns nódulos podem estar presentes. É comum o encontro de nervos periféricos espessados. Histologicamente as lesões podem apresentar infiltrado inflamatório composto de células histiocitárias com rara tendência a se diferenciar em células epitelióides, além de raros linfócitos. Por vezes os histiócitos mostram tendência à degeneração gordurosa, entremeados por áreas de denso infiltrado linfocitário. Em ambos os tipos de lesões, os bacilos estão presentes em uma concentração de 5+. Os nervos cutâneos perdem a estrutura normal.

A Hanseníase Lepromatosa (LL) é a forma que se caracteriza por apresentar máculas, infiltração, pápulas, nódulos e tubérculos. As lesões em geral tendem à simetria, com características de doença sistêmica, podendo apresentar cianose de extremidades e edema das mãos e membros inferiores com aspecto endurecido das pernas, com pele lisa e brilhante. Gradativamente vai ocorrendo espessamento difuso da face com proeminência dos sulcos naturais da pele, espessamento do nariz e orelhas, levando à facies leonina. Posteriormente, podem ocorrer ulceração nasal, desabamento do nariz, alterações visuais, e alterações ósseas nas mãos e pés. Com a evolução da doença, múltiplos troncos nervosos são comprometidos simetricamente, tornam-se espessados, fibrosos e endurecidos, levando à perda sensitiva e motora. A baciloscopia é positiva e o teste de Mitsuda é negativo. O exame histopatológico mostra a epiderme atrófica e retificada, com um infiltrado monomórfico, constituído principalmente de histiócitos, contendo globias ou bacilos viáveis, sem células epitelióides e com poucos linfócitos e plasmócitos.

A hanseníase indeterminada caracteriza-se por mácula hipocrômica ou discretamente eritematosa com alteração da sensibilidade, alopecica ou por área hipoestésica, sem lesão visível. O teste de Mitsuda pode ser negativo, duvidoso ou levemente positivo. A histopatologia revela infiltrado linfo-histiocitário na derme, acompanhando os feixes vículo-nervosos onde podem ser encontrados poucos bacilos. A baciloscopia é geralmente negativa.

A hanseníase neural pura é a forma clínica da hanseníase na qual os pacientes têm evidência clínica de comprometimento neurológico, mas sem sinais ou relato de comprometimento dermatológico. Ridley e Jopling (1966) não incluíram esta forma de clínica como um subgrupo distinto na sua classificação. ⁽²⁹⁾ Clinicamente, caracteriza-se por perda da sensibilidade na área correspondente ao tronco neural afetado. ⁽³⁰⁾ O comprometimento da sensibilidade representado na forma de parestesias, hipoestesia/anestesia térmica e dolorosa, dor ao longo da distribuição do nervo afetado e espessamento do nervo são os sinais e sintomas mais comuns da forma neural pura ⁽³¹⁾. Pode apresentar ainda paresia, hipotonia e atrofia principalmente da musculatura das mãos e pés. ⁽³²⁾ Em relação à classificação operacional utilizada pela rede pública, a forma neural pura também não aparece como uma classe separada. Como estes pacientes apresentam baciloscopia negativa, tem-se estabelecido de acordo com a OMS e para propósito de tratamento que estes pacientes são PB, apesar de vários casos mostrarem nos achados histológicos do nervo, características das lesões encontradas nas formas “borderline”, algumas vezes com grande número de bacilos no nervo. ⁽³³⁾

A invasão dos nervos pelo bacilo e sua destruição são aspectos básicos da hanseníase e estão presentes em todos os estágios e em todas as formas da doença. Tal processo, se manifestado de forma aguda ou silenciosa, origina o dano do nervo na hanseníase e conseqüentemente as deformidades. ^(31, 33) O acometimento neural é conseqüente à invasão bacilar, infiltração celular e isquemia. As reações teciduais aos bacilos acarretam o espessamento do nervo, secundário ao infiltrado celular e edema, principalmente durante os surtos reacionais. O aumento da espessura do nervo favorece a sua isquemia parcial com conseqüente perda completa da condutividade. ⁽³⁴⁾

De acordo com a extensão do comprometimento neurológico, as neuropatias na hanseníase podem ser classificadas basicamente em dois grupos: a neuropatia

de ramos cutâneos e a de troncos nervosos. Na maioria dos pacientes com lesões cutâneas, os nervos da derme estão envolvidos, resultando nos sintomas clássicos da hanseníase, que é a hipoestesia ou anestesia das lesões dermatológicas, o que ajuda significativamente no diagnóstico da doença. No grupo que apresenta acometimento troncular, os troncos de nervos periféricos são lesados, muitas vezes em áreas livres de lesões cutâneas. Os sítios de predileção de envolvimento dos nervos são: ulnar, no epicôndilo medial; mediano na região distal do antebraço, no túnel do carpo; radial superficial no punho; fibular na cabeça da fíbula e no tornozelo; sural, no tornozelo; o grande auricular, na região posterior ao esternocleidomastóideo; e parte do facial e ramo supraorbital, saída no forame supraorbicular.⁽³⁵⁾ No entanto, cabe assinalar que qualquer nervo periférico pode ser comprometido.

O dano neurológico poderá ficar limitado a apenas um tronco nervoso, nas chamadas mononeuropatias, comprometer mais de um tronco nervoso de forma assimétrica, caracterizando a mononeuropatia múltipla, ou em raros casos, comprometer os troncos nervosos distais de forma simétrica, na forma de polineuropatia. Em qualquer destas formas clínicas o comprometimento é inicialmente de fibras finas, portanto, sensitivo. Inicialmente há lesão de fibras sensitivas finas (hipo/anestesia térmica e dolorosa) e, se o processo da lesão neural não for interrompido, haverá comprometimento das fibras grossas, o que acarretará as deformidades e incapacidades se a hanseníase não for tratada.

A apresentação clínica da doença, do ponto de vista neurológico, é pleomórfica; dependente de fatores clínicos como: tempo de evolução, características genéticas, trauma, medicações utilizadas. O dano primário ao nervo provoca alterações das funções sensitivas, motoras e autonômicas. Estas alterações predisõem ao dano secundário, decorrente de trauma, pressão anormal e infecções.^(36, 37)

O envolvimento do sistema nervoso autonômico ocorre independente do tempo de duração da doença e do tratamento.⁽³⁸⁾ Existem fortes evidências de que o foco da infecção precoce ocorra nas fibras autonômicas.⁽³⁹⁾ Por outro lado, quaisquer neuropatias que envolvam nervos sensitivos geralmente são acompanhadas por perda da função autonômica na mesma região onde houve a perda sensitiva. Estes distúrbios autonômicos se correlacionam com a degeneração de fibras amielínicas.⁽⁴⁰⁾ A neuropatia autonômica na hanseníase ocorre em graus

variados, demonstrados por testes da sudorese, resposta tríplice da histamina e testes de envolvimento do sistema cardiovascular e respiratório. ⁽⁴¹⁾

1.4.1 Estados reacionais

O balanço entre a resposta imune e o bacilo não é necessariamente estável durante todo o curso da doença, ou seja, flutuações podem acontecer, caracterizando os quadros reacionais. As reações são eventos agudos de resposta inflamatória, que podem acontecer antes, durante ou após o tratamento específico com a poliquimioterapia. Acometem principalmente a pele e os nervos, mas também podem acometer outros órgãos, caracterizando uma resposta sistêmica, sendo, por isso, consideradas emergências médicas. Os estados reacionais ocorrem em cerca de 30 a 50% dos casos e são os principais responsáveis pelo dano neural, morbidade e hospitalização no curso da doença. ⁽⁴²⁾ Existem, principalmente, 2 tipos de quadros reacionais: Reação Reversa (RR) e Eritema Nodoso Hansênico (ENH).

A RR ou Reação tipo 1 caracteriza-se principalmente, por uma reatividade mediada por células T direcionada aos antígenos do *M. leprae*, que acontece principalmente nos pacientes BT, BB ou BL, embora ocorra numa pequena porcentagem dos pacientes LL já tratados ou em tratamento. Clinicamente caracteriza-se pelo aumento da inflamação nas lesões pré-existentes, ou seja, lesões que já apresentavam sinais de regressão após início do tratamento se tornam eritematosas, edematosas, descamativas e muitas vezes, com hiperestesia. Aparecem freqüentemente novas lesões com aspecto inflamatório semelhante às anteriores. Sintomas sistêmicos, embora infreqüentes, podem estar presentes e representar condição clínica grave com mal estar, febre, dores ósseas, linfadenomegalias, artralgias e edema generalizado. ^(43, 44) Oliveira *et al.* (1996) descreveram o aparecimento de lesões maculares em pacientes multibacilares após a alta terapêutica, denominadas reação reversa macular pós alta, que revertiam prontamente com o uso de corticosteróides. ⁽⁴⁵⁾ O tratamento da RR tem como objetivo a supressão da resposta imunológica celular e por isso os corticosteróides são os medicamentos mais eficazes utilizados na RR. Naafs *et al.* (1979) foi o

primeiro a associar os efeitos imunossupressores dos corticóides com a melhora dos quadros reacionais. ⁽⁴⁶⁾

O ENH ou reação tipo 2 ocorre principalmente nos pacientes “borderline-lepromatosos” (BL) e nos lepromatosos-lepromatosos (LL). Sua fisiopatogenia não está completamente esclarecida, a participação da imunidade mediada por células tem sido mostrada por diversos autores ⁽⁴⁷⁻⁴⁹⁾ e a reação mediada por anticorpos também está envolvida. Clinicamente o ENH caracteriza-se pelo aparecimento de nódulos eritematosos na derme profunda, com características inflamatórias, que ao involuarem podem deixar máculas hipercrômicas. As lesões surgem em áreas livres de lesão da doença, acometem principalmente a face e extremidades, mas podem aparecer em qualquer região do corpo. Lesões em atividade e outras já em remissão podem estar presentes ao mesmo tempo. Além dos nódulos característicos, as lesões dermatológicas podem ter aspectos de máculas, pápulas e ocasionalmente, as lesões podem coalescer, formando placas profundas de paniculite. ⁽⁵⁰⁾ Nas reações mais graves, as lesões tipo placas e nódulos podem ulcerar caracterizando o chamado eritema nodoso necrótico. ⁽⁵¹⁾ A pele não é o único órgão envolvido, podem estar presentes linfadenomegalias, acometimento renal, levando a glomerulonefrite, hepatoesplenomegalia, episclerite e iridociclite, epididimite, orquite, artrite e edema de extremidades. O tratamento do ENH baseia-se no controle da inflamação aguda, visando melhora da sintomatologia cutânea e sistêmica. A droga de escolha é a talidomida, que atua em células mononucleares inibindo a síntese de TNF- α . Os glicocorticóides são utilizados na impossibilidade de se utilizar a talidomida, como em mulheres em idade fértil, nas quais a talidomida é absolutamente contra indicada. Os corticóides são administrados em conjunto com a talidomida sempre que houver acometimento dos nervos, olhos ou testículos, para se obter uma redução mais rápida do edema neural e da inflamação, evitando-se as incapacidades. ⁽⁵²⁾ Recentemente a Pentoxifilina, que é uma droga indicada para melhora da circulação periférica, tem sido utilizada com algum sucesso no tratamento do ENH, pois além de diminuir a produção de TNF- α pelas células mononucleares, também suprime muito dos efeitos fisiológicos nos leucócitos e endotélio vascular. ⁽⁵³⁾

A neurite, que se caracteriza pelo acometimento neural agudo, é muito importante no contexto clínico dos estados reacionais, pois é considerada a principal causa das incapacidades e deformidades na hanseníase. Segundo Pearson *et*

al.(1975), a lesão neural resulta da resposta imunológica do hospedeiro à presença de antígeno derivados do *M. leprae* dentro dos nervos. ⁽⁵⁴⁾ De acordo com Job *et al.* (1989), grande parte das lesões neurais acontece durante os episódios reacionais, devido ao aumento da pressão intraneural causada pelo processo inflamatório dentro dos nervos e à importante alteração vascular intraneural. ⁽⁵⁵⁾ Clinicamente, a neurite é caracterizada por dor espontânea ou à palpação do tronco nervoso acometido, espessamento neural e podem ainda estar presentes sinais de piora da neuropatia periférica prévia (sensitivos, motores e autonômicos). A neurite pode acompanhar os episódios reacionais tipo RR ou ENH. Os episódios de neurite podem ser extremamente agudos, às vezes insidiosos, ou até indolores (neurite silenciosa) ^(56, 57) Britton (1998) acrescenta a perda da função motora ou sensorial recente (menos de 6 meses), mesmo na ausência de neurite dolorosa, como uma característica de reação reversa. ⁽⁵⁸⁾ A neurite silenciosa, definida como uma disfunção motora ou sensorial, sem espessamento, dor, parestesias ou qualquer outra queixa neurológica, constitui importante problema de diagnóstico e nesses casos o dano neural só é detectado por repetidos testes de função motora e da sensibilidade, ou por eletroneuromiografia. Em qualquer forma de comprometimento ocorrerá inflamação dos nervos. Van Brakel *et al.* (1994) mostraram que pacientes com doença mais extensa e acometimento de maior número de troncos nervosos apresentavam risco maior de desenvolver neurite silenciosa. ⁽³⁷⁾ O tratamento da neurite é feito com corticóides, uma vez que seu efeito principal é suprimir a resposta imuno-inflamatória aos antígenos do *M. leprae* na pele e nervos, provavelmente por interferir na ativação da resposta imune. Uma variedade de fatores influencia a resposta aos corticóides, sendo o nível de acometimento neural e o início da terapêutica os mais importantes. Pacientes com dano neural recente (menos de 6 meses de duração), apresentam melhor resposta que aqueles com acometimento tardio. ⁽⁵⁹⁾

1.5 Diagnóstico

O diagnóstico é essencialmente clínico, buscando-se os sinais dermatológicos e neurológicos da doença. Um caso de hanseníase é definido como uma pessoa

que apresenta uma ou mais das seguintes características: uma ou mais lesões de pele com perda da sensibilidade; acometimento de nervos com espessamento neural, com perda da sensibilidade e/ou perda da força do músculo inervado pelo nervo acometido; baciloscopia positiva. ⁽⁶⁰⁾

1.5.1 Avaliação dermatológica

A avaliação dermatológica visa identificar as lesões de pele próprias da hanseníase, pesquisando a sensibilidade nas mesmas. A alteração de sensibilidade nas lesões de pele é uma característica específica da hanseníase, devendo ser realizado exame para avaliação da sensibilidade cutânea: térmica, dolorosa e tátil (nessa ordem), que se complementam. ⁽⁶¹⁾

Existem testes que são realizados nas lesões cutâneas, para complementar o diagnóstico e que servem de apoio ao diagnóstico precoce da hanseníase em casos onde a pesquisa da sensibilidade é duvidosa. O teste da histamina fornece informações sobre a integridade dos filetes nervosos, que quando íntegros, na presença da histamina ocorre dilatação dos capilares, originando as três fases da prova completa da histamina (tríplice reação de Lewis): o aparecimento do eritema primário, do eritema reflexo secundário e a terceira fase, que é a da formação da pápula. Quando existe comprometimento dessas ramificações, como acontece na hanseníase, não se observa a segunda fase e o teste é considerado incompleto, sendo a favor do diagnóstico de hanseníase. Outro teste, já não muito utilizado, por ser mais complexo é a prova da pilocarpina: este teste corresponde a uma prova de sudorese, que está prejudicada nas lesões de hanseníase, caracterizando a anidrose. Injeta-se 0,2 ml de nitrato ou cloridrato de pilocarpina por via intradérmica, na lesão suspeita e sua vizinhança. Passa-se tintura de iodo na pele antes da injeção e, depois desta, polvilha-se com amido. Havendo sudorese observa-se característica cor azulada ao fim de 5 minutos, o que não ocorre nas lesões de hanseníase.

1.5.2 Avaliação neurológica

Os principais nervos acometidos na hanseníase são:

- na face: facial (VII par craniano), trigêmeo (V par craniano), que quando lesados levam a alterações na face, olhos e nariz;
- no braço: nervos ulnar e mediano e radial, que causam alterações nos braços e mãos;
- na perna: nervos fibular comum e tibial, que são os responsáveis pelas alterações em pernas e pés.

A identificação das lesões neurológicas é realizada através da anamnese e exame físico neurológico, que é constituído pela inspeção dos olhos, nariz, mãos e pés, palpação dos troncos nervosos periféricos, avaliação da sensibilidade e da força muscular. Os testes e critérios definidos para o exame neurológico e para o grau de incapacidade serão detalhados na seção de métodos desta tese.

1.5.3 Diagnóstico laboratorial

A baciloscopia é o exame microscópico onde se observa o *Mycobacterium leprae* diretamente nos esfregaços de raspados intradérmicos das lesões hansênicas ou de outros locais de coleta selecionados: lóbulos auriculares e/ou cotovelos, e lesão quando houver. Para a leitura da baciloscopia utiliza-se o índice baciloscópico (IB), proposto por Ridley em 1962⁽⁶²⁾, que se baseia em uma escala logarítmica com variação entre 0 a 6 (Quadro 2). É o método de avaliação quantitativo mais utilizado na leitura da baciloscopia em hanseníase⁽⁶³⁾.

Índice Baciloscópico	Descrição da baciloscopia
0	Ausência de bacilos em 100 campos examinados.
1+	Presença de 1 a 10 bacilos, em 100 campos examinados
2+	Presença de 1 a 10 bacilos, em cada 10 campos examinados
3+	Presença de 1 a 10 bacilos, em média, em cada campo examinado
4+	Presença de 10 a 100 bacilos, em média, em cada campo examinado
5+	Presença de 100 a 1.000 bacilos, em média, em cada campo examinado
6+	Presença de mais de 1.000 bacilos, em média, em cada campo examinado

Quadro 2: Escala Logarítmica de Ridley, Fonte: Brasil. Baciloscopia em Hanseníase. Guia de procedimentos técnicos, 2010.

O IB do paciente é calculado pela média aritmética dos IBs de cada sítio analisado. Deve ser avaliado no início e no término do tratamento, sempre que houver essa disponibilidade.

1.5.4 Exame histopatológico

O exame histopatológico está indicado como suporte na elucidação diagnóstica e para fins de pesquisas. É útil no diagnóstico da hanseníase, na classificação das formas clínicas e na caracterização dos fenômenos reacionais.

O exame deve ser realizado através de biópsia profunda da pele, obtida da margem de uma lesão em atividade, em crescimento, fixada em formol, embebida em parafina e examinada por patologista com experiência no diagnóstico da doença. As biópsias são processadas e os cortes histológicos são corados pela hematoxilina eosina (HE) e o padrão ouro para o diagnóstico é o acometimento de nervos e a presença de bacilos dentro dos nervos corados pelo método de Fite-Faraco. Na lesão tuberculóide é difícil a visualização dos bacilos, pois os mesmos são raros nessa forma e o diagnóstico diferencial deve ser feito com doenças granulomatosas, principalmente a tuberculose cutânea, sarcoidose e granuloma anular. No outro extremo, bacilos são facilmente encontrados no infiltrado da hanseníase lepromatosa, mas a presença dos bacilos dentro de nervos deve sempre ser procurada, para afastar o diagnóstico de infecções por outras micobactérias, principalmente em imunocomprometidos.

1.5.5 Teste de Mitsuda

Até o momento nenhum teste cutâneo que faça o diagnóstico de hanseníase foi desenvolvido. O teste de Mitsuda (ou lepromina) consiste na injeção intradérmica de *M. leprae* mortos pelo calor e reflete a habilidade de um indivíduo para desenvolver uma resposta granulomatosa ao bacilo, mas não reflete infecção, nem mesmo exposição ao bacilo. Não tem utilidade diagnóstica em casos individuais, mas auxilia na classificação clínica da doença.

1.6 **Disfunção neural e as incapacidades físicas na hanseníase**

A hanseníase é considerada um problema de saúde pública, por levar os pacientes a apresentarem incapacidades, deformidades e até seqüelas físicas permanentes. O acometimento neural ocorre devido ao tropismo do bacilo pelos nervos periféricos e pode acontecer em qualquer momento da doença, até mesmo após concluído o tratamento quimioterápico. O aparecimento de novos danos neurológicos pode acontecer sem sinais ou sintomas, ou seja, na ausência de dor, parestesias, espessamento neural, ou pode acompanhar os quadros reacionais.

As complicações neurológicas da hanseníase estão primariamente relacionadas ao dano neural, que decorre da presença do bacilo e do processo inflamatório do hospedeiro, acometendo fibras sensitivas, motoras e autonômicas, caracterizando as deficiências primárias, como a diminuição ou perda da sensibilidade, diminuição da sudorese e diminuição ou perda da força muscular, respectivamente. Posteriormente, complicações secundárias conseqüentes da lesão neural podem acontecer: queimaduras e úlceras nas áreas anestésicas; fissuras nas áreas de pele seca; atrofias, contraturas, garras, pé caído, decorrentes da fraqueza muscular e infecções pós traumáticas. Nessa fase, se não forem evitadas as complicações crônicas e recorrentes, pode levar a uma destruição tecidual (pele, osso, músculo), causando as deformidades, que nessa fase, são na maioria das vezes, irreversíveis. ^(36, 64)

A face é muito acometida na hanseníase, principalmente nas formas multibacilares. Muitas das incapacidades e deformidades são decorrentes da ação direta do bacilo sobre as estruturas desta região. Nos olhos, a queda dos cílios das bordas das pálpebras ocorre pela ação direta do bacilo nos bulbos pilosos e às vezes, como consequência do processo inflamatório, ocorre alteração da posição desses bulbos, fazendo com que os cílios cresçam em direção à córnea, caracterizando a triquíase. O ectrópio corresponde a eversão da margem palpebral, decorrente de lesões em pálpebras. O ramo zigomático do nervo facial inerva os músculos orbiculares, que são responsáveis pela oclusão das pálpebras. O acometimento deste nervo leva desde alterações no movimento de piscar até a presença do lagoftalmo, que corresponde à redução, ou ausência da oclusão palpebral, que por sua vez, é responsável por várias alterações nas estruturas oculares e até na visão. ⁽⁶⁴⁾

Nos membros superiores, os nervos acometidos são o ulnar, mediano e radial, como esses nervos possuem fibras sensitivas, motoras e autonômicas, levam as alterações em todos esses aspectos. As alterações sensitivas são expressas pela diminuição da sensibilidade, podendo por vezes, chegar à anestesia. A lesão autonômica leva ao comprometimento das glândulas sebáceas e sudoríparas, com diminuição da produção de suas secreções, prejudicando a lubrificação da pele, alterando a textura e flexibilidade da mesma. Dentre as alterações motoras, a atrofia muscular pode levar a amiotrofia dos músculos interósseos dorsais, nas regiões tenar e hipotenar ocorre perda funcional da musculatura, levando a paralisia e atrofia muscular, com achatamento dessas regiões. A lesão do nervo ulnar provoca parestesia e/ou paralisia da musculatura intrínseca (interósseos lumbricais e outros) da mão, que leva à hiperextensão das articulações metacarpo-falangianas do segundo ao quinto dedos, com flexão das interfalangianas, caracterizando a garra ulnar; o acometimento do nervo mediano é causa da garra mediana. O nervo radial é responsável pela inervação de todos os músculos extensores do punho e dos dedos e seu comprometimento faz com que os dedos e o punho fiquem fletidos, caracterizando a “mão caída”. ⁽⁶⁴⁾

Nos membros inferiores, são acometidos os nervos fibular comum e nervo tibial. O comprometimento motor do nervo fibular comum leva a perda da dorsiflexão do pé e da extensão dos dedos, retração da musculatura do tornozelo, limitando a dorsiflexão, e aos poucos vai posicionando o pé em flexão plantar até a rigidez do

tornozelo nesta posição. A lesão motora do nervo tibial é responsável pelas garras de artelhos. Dentre as alterações sensitivas, a mais grave é perda da sensibilidade na região plantar, causada pelo dano no nervo tibial, uma vez que esta área recebe todo o peso corporal. Com o comprometimento do nervo tibial, ocorre diminuição, ou mesmo perda, da sensibilidade da região plantar, além de alterações dos músculos intrínsecos do pé, assim, os reflexos de acomodação também se alteram e o pé, como um todo, fica mais sujeito aos traumas decorrentes da marcha. ⁽⁶⁴⁾

1.6.1 Avaliação das incapacidades físicas

Atualmente dois métodos são recomendados pelo Ministério da Saúde para avaliação das incapacidades físicas dos pacientes com hanseníase, que devem ser avaliadas no início e ao término do tratamento poliquimioterápico e sempre que houver necessidade, para detecção de novas incapacidades, ou da piora de incapacidades já existentes, que são o grau máximo de incapacidade da OMS e o escore EHF. ⁽⁶⁴⁾

1.6.1.1 Grau máximo de incapacidade física

O sistema de graduação das incapacidades determinado pela OMS é o método mais utilizado para avaliação e graduação das incapacidades dos pacientes com hanseníase. Desde 1960, a OMS tem advogado a classificação das incapacidades na hanseníase. A princípio foi utilizada uma escala de 6 graus que foi simplificada para uma escala de 4 graus em 1970. ⁽⁶⁵⁾ O propósito da classificação era estabelecer a condição basal da incapacidade para avaliação do tratamento necessário e monitorar incapacidades futuras. A escala, ainda considerada muito elaborada, foi revisada e em 1988 passou a ter 3 graus. ⁽⁶⁶⁾ O maior objetivo dessa mudança foi constituir um indicador que estimasse atraso na busca de casos. A última atualização, em 1998, na qual a graduação para os olhos foi definida é a graduação utilizada até hoje. ⁽²⁸⁾ Nesta um grau de 0 a 2 é determinado para uma

das seis áreas do corpo, ou seja para os dois olhos, duas mãos e os dois pés (Quadro 3).

O grau máximo atribuído a esses sítios é usado como indicador geral das incapacidades do paciente.

Grau	Características
0	Nenhum problema com os olhos, mãos e pés devido à hanseníase
1	Diminuição ou perda da sensibilidade nos olhos, diminuição ou perda da sensibilidade nas mãos e ou pés
2	Olhos: lagofalmo e/ou ectrópio; triquíase; opacidade corneana central; acuidade visual menor que 0,1 ou não conta os dedos a 6m de distância Mãos: lesões tróficas e/ou lesões traumáticas; garras; reabsorção; mão caída Pés: lesões tróficas e/ou traumáticas; garras; reabsorção; pé caído; contração do tomozelo

Quadro 3: Critérios de avaliação do grau de incapacidade e da função neural

1.6.1.2 Escore EHF (olhos, mãos e pés) total

O escore EHF é uma alternativa ao grau máximo de incapacidade (OMS) para se resumir os dados sobre deficiências. Com o grau máximo de incapacidade (OMS), fica registrado o maior número encontrado em qualquer parte do corpo (0, 1 ou 2) como o grau de incapacidade para aquela pessoa. O escore EHF corresponde a soma dos graus de incapacidade para ambos os olhos, mãos e pés. Uma vez que o grau de incapacidade varia de 0, 1 ou 2, o escore EHF varia de 0 a 12. O escore 12 corresponde ao grau de incapacidade 2 para os dois olhos, mãos e pés. Assim o escore EHF pode variar de 0 a 12. O escore EHF é mais sensível do que o grau máximo às mudanças das incapacidades físicas ao longo do tempo. ⁽⁶⁷⁾

1.6.1.3 Índice de incapacidade física

Com o objetivo de avaliar a intensidade das incapacidades, o índice de incapacidade foi criado em 1971 por Bechelli *et al.* ⁽⁶⁸⁾, que propuseram 3 formas diferentes para o cálculo do mesmo, a partir dos graus da escala da OMS de 1970, descritas a seguir:

⇒ Índice de incapacidade 1:

Calculado a partir do grau máximo de incapacidade, que é fornecido para cada olho, mão e pé, no qual os 6 valores são somados e dividido por 6. Na presença de incapacidade física, o valor mínimo é de 0,17, que corresponde a anestesia em uma mão ou pé ou olho e o valor máximo possível é de 3, que corresponde ao grau máximo de 3 (que atualmente não é mais utilizado) para os 2 olhos, 2 mãos e 2 pés.

⇒ Índice de incapacidade 2:

Calculado a partir da soma de todas as incapacidades instaladas, ou seja, todas as incapacidades físicas individualizadas apresentadas pelo paciente em cada olho, mão ou pé são levadas em consideração e não só o grau máximo atribuído a cada membro. O valor mínimo, quando há incapacidade, é de 0,17 e o valor máximo é de 10,3

⇒ Índice de incapacidade 3:

Neste índice o grau máximo de 1 corresponde ao valor 1 para o índice, o grau máximo de 2 recebe o valor 3 (corresponde ao valor máximo do grau 2 mais o valor do grau 1) e o grau máximo de 3 corresponde o valor 6 para o índice (corresponde ao grau máximo de 1, mais o grau máximo 2, acrescido do grau máximo 3). O valor mínimo é de 0,17 e máximo de 6.

O índice 1 é o mais simples de ser calculado. O índice 2 é mais elaborado que o 1, porém fornece melhor informação sobre a dinâmica e severidade das incapacidades físicas. Foi o mais utilizado, inclusive no Brasil, onde está descrito no Manual de Prevenção de Incapacidades de 1997.⁽⁶⁹⁾ O índice 3 é considerado uma variante do índice 2 e de cálculo mais complicado.

O quadro 4 mostra o exemplo de como seria atribuído o valor do grau de incapacidade máxima, o escore EHF e o índice 2 de Bechelli para um mesmo paciente.

Graus	OLHO			MÃO			PÉ				
	Sinais e/ ou sintomas	D	E	Sinais e/ou sintomas	D	E	Sinais e/ou sintomas	D	E		
0	Nenhum problema com os olhos decorrentes da hanseníase			Nenhum problema com as mãos decorrentes da hanseníase			Nenhum problema com os pés decorrentes da hanseníase				
1	Diminuição ou perda da sensibilidade	1	1	Diminuição ou perda da sensibilidade (não sente 2 g ou toque da caneta)	1	1	Diminuição ou perda da sensibilidade (não sente 2 g ou toque da caneta)	1	1		
2	Lagofalmo e/ou ectrópio			Lesões tróficas e/ou lesões traumáticas	2		Lesões tróficas e/ou lesões traumáticas				
	Triquíase			Garras	2		Garras	2			
	Opacidade corneana central			Reabsorção			Reabsorção				
	Acuidade visual menor que 0,1 ou não conta dedos a 6 m			Mão caída	2		Pé caído Contratura do tomozelo				
Soma		1	1	Soma		7	1	Soma		3	1
Maior Grau		1	1	Maior Grau		2	1	Maior Grau		2	2

Quadro 4: Formulário para avaliação do grau de incapacidade física e registro de grau máximo da OMS e do escore EHF. Fonte: Manual de Prevenção de Incapacidades – Brasil, 2008).

1- GI / OMS= 2

2- Escore EHF= 1+1+2+1+2+2= 9

3- Índice de incapacidade 2 de Bechelli = $1+1+7+1+3+1= 14/6= 2,33$

1.7 Imunoprofilaxia e quimioprofilaxia

Embora a imunoprofilaxia seja considerada como um dos principais recursos da prevenção primária na hanseníase, ainda não existe uma vacina específica para este fim, devido à incapacidade de se cultivar o *Mycobacterium leprae* "in vitro". Uma vacina que tem sido amplamente utilizada no mundo, como uma alternativa para a imunoprofilaxia da hanseníase é a vacina Bacilo Calmette-Guérin (BCG) por via intradérmica, a qual foi inicialmente empregada no controle da tuberculose. ⁽⁷⁰⁾

Nas últimas décadas, múltiplos ensaios preventivos e estudos de caso-controle mostraram eficácia e efetividade variáveis da vacina BCG na hanseníase, de forma análoga aos estudos obtidos na prevenção da tuberculose ⁽⁷¹⁾. Segundo

Fine *et al.* (1996), a vacina BCG apresentou maior variação na eficácia protetora para a tuberculose (0 a 80%), do que para a hanseníase (20 a 80%).⁽⁷⁰⁾ Entre as hipóteses aventadas para explicar esta variabilidade estão: as diferenças metodológicas nos estudos, variações nas cepas de BCG; alta prevalência de outras infecções micobacterianas na população e variação da proteção individual.

Um estudo de meta análise avaliando 22 estudos (6 ensaios clínicos, 2 de coorte e 14 caso-controle) mostrou evidência de que a vacina BCG confere um efeito protetor importante contra a hanseníase.⁽⁷²⁾

Vacinas BCG combinadas com *M. leprae* mortos, mostraram resultados pouco promissores como candidatas a vacinas de espécies de micobactérias não patogênicas.⁽⁷³⁾

No Brasil, o programa de controle de imunização atinge altas taxas de cobertura vacinais pela BCG em menores de um ano. O Ministério da Saúde recomenda a administração de BCG em contatos intradomiciliares de pacientes de hanseníase (PB e MB), sem sinais e sintomas de hanseníase, no momento da avaliação, excluindo apenas os contatos que já possuem duas cicatrizes e aqueles que possuem contraindicações para a aplicação da vacina.⁽⁶¹⁾

Para avaliar a efetividade da vacina BCG feita nos contatos seguindo as recomendações do Ministério da Saúde, Duppre *et al* (2008) encontrou em um estudo de coorte de comunicantes, proteção total conferida pela vacina BCG de 56%, que não foi influenciada pela vacinação prévia.⁽⁷⁴⁾

O interesse pela quimioprofilaxia diminuiu durante os anos 80 e 90, fase de implementação da PQT, retornando nos últimos anos. Este interesse ressurgiu pela ausência de evidências de impacto da PQT na transmissão da hanseníase.

Um estudo de metanálise mostrou efeito protetor para a dapsona utilizada entre comunicantes⁽⁷⁵⁾ e estudos recentes mostraram ação protetora da quimioprofilaxia pela rifampicina.^(76, 77) Baker *et al* (2005). mostraram uma redução de 75% após 33,5 meses com duas doses de rifampicina, com intervalo de 3 meses, administrada a toda a população de três pequenas ilhas, porém nenhuma redução foi vista na população da ilha vizinha, onde apenas contatos intradomiciliares e da vizinhança receberam a quimioprofilaxia.⁽⁷⁶⁾ Moet *et al.* (2008) em ensaio clínico randomizado mostrou que uma dose única de rifampicina reduziu em 57% a incidência da hanseníase durante os primeiros dois anos.⁽⁷⁷⁾ Ambos os estudos acharam que o efeito protetor foi maior para o grupo de contato mais afastado do

paciente, sugerindo que os contatos mais próximos necessitam de um esquema mais longo, provavelmente pela exposição a uma carga bacilar maior.

Existe ainda a necessidade de estudos que gerem evidências quanto à segurança, efetividade e eficiência das drogas utilizadas em relação ao número de novos casos de hanseníase prevenidos. Atualmente a quimioprofilaxia não faz parte da rotina dos programas de controle da hanseníase, pesquisas futuras são necessárias quanto ao uso de quimioprofilaxia como medida de saúde pública. ⁽⁷⁸⁾

2 QUIMIOTERAPIA

2.1 Drogas

A Dapsona (DDS; 4,4-diaminodiphenyl sulfona) é uma sulfona sintética, relacionada funcionalmente e estruturalmente a sulfonamida e age na dihydropteroate sintetase, uma enzima chave na via da biosíntese do folato da bactéria, agindo como inibidor competidor do ácido para-aminobenzoico. Considerada bacteriostática, ou fracamente bactericida contra o *M. leprae*, a dapsona é uma droga de baixo custo, não tóxica nas doses utilizadas, ocasionalmente pode levar a reações de hipersensibilidade. Anemia, hemólise e metehemoglobinemia são os efeitos colaterais mais comuns. Estudos em camundongos mostraram que o tratamento diário com dapsona e clofazimina por 12 semanas destrói a maioria dos *M. leprae* viáveis. ⁽⁷⁹⁾

A Rifampicina ((3-[[4-methyl-1-piperazinyl]-imino]-methyl}rifamycin), pelo seu efeito bactericida contra o *M. leprae*, é considerada o componente mais importante de todo o esquema terapêutico da hanseníase. ⁽⁸⁰⁾ Uma dose única de 1.200 mg pode reduzir o número de bacilo viáveis na pele de um paciente para níveis indetectáveis dentro de poucos dias. ⁽⁸¹⁾ A dose de 600 mg administrada mensalmente é altamente bactericida e não mostrou efeitos tóxicos, embora alterações hematológicas, hepáticas possam acontecer com seu uso.

A Clofazimina [3-(p-chloroanilino)-10-(p-chlorophenyl)-2,10-dihydro-2-(isopropylimino) phenazine] é um iminofenazino, com atividade antibacteriana no qual o mecanismo de ação não é muito conhecido. Atinge altos níveis de concentração intracelular nas células fagocíticas mononucleares, possui eliminação metabólica lenta, possui efeito antiinflamatório e a frequência de resistência medicamentosa é considerada baixa. É altamente lipofílica e parece se ligar preferencialmente ao DNA da micobactéria. Possui outros mecanismos de ação de menor importância e parece ser essa característica de vários mecanismos de ação que faz com que o aparecimento de resistência notificado seja tão baixo. ⁽⁷⁹⁾ Seu efeito indesejável mais frequente é a coloração avermelhada da pele.

O Ofloxacin (4-fluoroquinolona) é dentre todas as fluoroquinolonas, a de maior interesse. Resultados de “trials” clínicos têm mostrado que a dose adequada é de 400 mg dia. ⁽⁸²⁾ O mecanismo de ação no *M. leprae* não é conhecido, mas em outras bactérias inibe a replicação do DNA. Enquanto uma dose única de ofloxacin mostra um efeito bactericida modesto contra o *M. leprae*, 22 doses matam 99,99% dos bacilos viáveis no paciente lepromatoso. Efeitos colaterais incluem principalmente distúrbios gastrointestinais e outros do sistema nervoso central. Efeitos colaterais graves são raros.

A Minociclina (7-dimethylamino-6-demethyl-6deoxytetracycline) é um membro do grupo das tetraciclina e tem importante atividade bactericida contra o *M. leprae*. e sua atividade é superior quando combinada com a dapsona e a rifampicina. O mecanismo de ação contra o bacilo parece ser semelhante ao das demais tetraciclina, as quais agem inibindo a síntese proteica. A atividade bactericida é maior do que com a claritromicina, mas bem inferior a da rifampicina. A dose padrão é de 100 mg dia. Efeitos colaterais incluem descoloração dos dentes em crianças, ocasional pigmentação da pele e membranas mucosas, sintomas gastrointestinais e do sistema nervoso central. Não deve ser administrado em crianças ou durante a gravidez. ⁽²⁸⁾

A Claritromicina é um macrolídeo semi-sintético, com significativo efeito bactericida contra o *M. leprae* em humanos. O mecanismo de ação contra o *M. leprae* é desconhecido, mas parece ser semelhante ao da eritromicina, através da inibição da síntese proteica. Os efeitos colaterais são geralmente relacionados ao sistema gastrointestinal. ⁽²⁸⁾

2.2 Resistência e persistência bacteriana: motivos de falha terapêutica

A descoberta da Dapsona na década de 40 tornou a hanseníase uma doença tratável. Pelo baixo custo e baixa toxicidade, a monoterapia com a dapsona logo se tornou a principal medida dos programas de controle da hanseníase. ⁽⁸³⁾ Supostamente, a dapsona iria levar o paciente, rapidamente, à cura bacteriológica e com isso, a redução dos níveis de transmissão da hanseníase.

O aparecimento de resistência do bacilo à dapsona foi inicialmente secundária, resultante do tratamento inadequado e posteriormente, a resistência primária à dapsona começou a aparecer, levando ao aumento da taxa de resistência medicamentosa, o que tornou o tratamento altamente ineficaz. ⁽⁸⁴⁾ A resistência às drogas pode ser primária, onde os bacilos são resistentes ao medicamento desde o início, que provavelmente resultam de infecção com organismos resistentes originados de outro paciente com resistência secundária, esta por sua vez, se desenvolve como resultado de bacilos mutantes sobreviventes ao uso da medicação, em geral por tratamento irregular. ⁽⁸⁵⁾

Nos anos 60, a disponibilidade de novas drogas antimicrobianas, incluindo a rifampicina, que é altamente bactericida, tornou possível o tratamento através da combinação de outras drogas. ⁽⁸⁶⁾ As principais razões para essa combinação de drogas foram: o aumento da resistência a monoterapia sulfônica, que rapidamente se difundiu; uma elevada taxa de recidiva após a cura com a monoterapia e a persistência de bacilos viáveis, mesmo após 10 a 12 anos de tratamento com a dapsona. O uso de várias drogas deveria impedir o aparecimento de resistência, pois bacilos mutantes não sensíveis a um dos componentes iriam ser destruídos por uma das outras drogas.

No caso da hanseníase, os 2 principais mecanismos associados a recidiva são a persistência bacilar e a resistência medicamentosa, sempre aliados a outros fatores como a resposta do hospedeiro a doença, fatores operacionais e a regularidade do tratamento. A resistência medicamentosa às drogas da PQT só é considerado problemática se esta for à rifampicina, a qual é muito rara. Pacientes MB que fazem uso de rifampicina na PQT não apresentam risco aumentado de resistência a rifampicina. Resistência à dapsona pode ocorrer principalmente naqueles que fizeram monoterapia prévia e esses casos respondem bem ao curso de PQT. Resistência a clofazimina é extremamente rara e se vier a acontecer, a PQT ainda contem mais outras 2 drogas. ⁽⁸⁵⁾

O melhor método para avaliar a eficácia do tratamento ao longo do tempo é a taxa de recidiva após a alta terapêutica, pois a recidiva está diretamente relacionada ao número de bacilos viáveis, presentes ao final do tratamento, refletindo a eficácia bactericida das drogas. A não demonstração de bacilos viáveis ao final do tratamento não é uma evidência de que todos os bacilos viáveis do hospedeiro tenham sido eliminados. ⁽⁸⁷⁾

Na época da monoterapia, a recidiva era definida como o reaparecimento da doença após completa inatividade da doença, a qual por sua vez, variava de acordo com a forma clínica do paciente: o paciente multibacilar era considerado livre da doença quando as lesões de pele regrediam e a baciloscopia ficava negativa por 3 meses consecutivos, após o qual o tratamento era mantido por mais 5 a 10 anos ou por toda a vida.; o paucibacilar era considerado livre da doença quando todas as lesões estavam involuídas, desinfiltradas e sem eritema e os nervos não apresentavam dor ou espessamento, e a terapêutica era mantida por mais 3 a 5 anos. ⁽⁸⁸⁾

Após a introdução da PQT, algumas definições foram propostas para recidiva na hanseníase: A da OMS em 1988: ⁽⁸⁹⁾ “Um paciente que completou o curso recomendado da PQT, mas subseqüentemente desenvolve novos sinais e sintomas da doença, mesmo durante o período de vigilância (2 anos para PB e 5 anos para MB), ou posteriormente”. Posteriormente outros autores ^(90, 91) também propuseram algumas modificações, entre eles, Becx-Bleumink *et al.* (1992) que incluiu o aparecimento de novos danos neurais como um dos critérios de recidiva para pacientes MB. ⁽⁵⁹⁾

Em 1994 o diagnóstico de recidiva no Brasil seguia a definição da Coordenação Nacional de Dermatologia Sanitária (CNDS) do Ministério da Saúde, que era baseada na OMS (1988) ⁽⁸⁹⁾ e na sua própria conceituação (CNDS/1994) ⁽⁹²⁾, na qual os sinais de atividade clínica da doença eram: cutâneos: novas lesões; aumento das lesões preexistentes; eritema e infiltração; ulceração não-traumática das lesões; e neurais: espessamento e/ou hiperestesia de nervos e troncos previamente normais; parestesia ou paralisia de músculos não afetados anteriormente; novas áreas anestésicas ou acentuação da alteração de sensibilidade em áreas previamente afetadas. Em 2009, o Ministério da Saúde define como critérios clínicos para diagnóstico de recidiva, segundo a classificação operacional, para pacientes PB: “Paciente que, após a alta por cura, apresentar dor no trajeto de nervos, novas áreas com alterações de sensibilidade, lesões novas e/ou exacerbação de lesões anteriores que não respondem ao tratamento com corticosteróide, por pelo menos 90 dias” e para pacientes MB: “Paciente que, após alta por cura, apresentar lesões cutâneas e/ou exacerbação de lesões antigas, novas alterações neurológicas que não respondem ao tratamento com talidomida e/ ou corticosteróide nas doses e

prazos recomendados, baciloscopia positiva, quadro compatível com pacientes virgens de tratamento”.⁽⁶⁰⁾

Os fatores predisponentes, conhecidos até o momento para recidiva são: persistência bacilar, que são organismos que se encontram em estado latente, que não foram destruídos apesar da quimioterapia adequada, encontrados em sítios imunologicamente favoráveis como nervos, músculo liso, linfonodos, medula óssea e fígado. Esses organismos estão presentes em aproximadamente 10% dos pacientes MB; tratamento inadequado, quando o paciente MB é tratado como PB; ou o tratamento irregular, por não adesão ao tratamento. Pacientes que apresentam baciloscopia elevada no início do tratamento possuem maior risco de recidiva após o tratamento do que aqueles com IB mais baixo ou negativo. Número de lesões cutâneas e nervos acometidos, ou seja, mais de cinco lesões, ou acometimento de três ou mais áreas do corpo também estão associados com maior taxa de recidiva, teste de Mitsuda negativo e infecção pelo HIV também são considerados fatores de risco. A resistência medicamentosa é um dos fatores relacionados à recidiva na hanseníase, o qual constitui um problema emergente em todo o mundo, devido, principalmente, à cronicidade da doença e a longa duração do tratamento necessário.^(85, 93)

A maior dificuldade está no diagnóstico diferencial com os estados reacionais. A OMS definiu critérios epidemiológicos e clínicos para diferenciação entre recidiva e quadros reacionais. (Quadro 5)

Características	Reação	Recidiva
Período de ocorrência	Freqüente durante a PQT e/ou menos freqüente no período de dois a três anos após término do tratamento.	Em geral, período superior a cinco anos após término da PQT.
Surgimento	Súbito e inesperado	Lento e insidioso
Lesões antigas	Algumas ou todas podem se tornar eritematosas, brilhantes, intumescidas e infiltradas	Geralmente imperceptíveis
Lesões recentes	Em geral, múltiplas	Poucas
Ulceração	Pode ocorrer	Raramente ocorre
Regressão	Presença de descamação	Ausência de descamação
Comprometimento neural	Muitos nervos podem ser rapidamente envolvidos, ocorrendo dor e alterações sensitivo-motoras.	Poucos nervos podem ser envolvidos, com alterações sensitivo-motoras de evolução mais lenta.
Resposta aos medicamentos antireacionais	Excelente	Não pronunciada

Quadro 5: Principais aspectos para distinção entre estados reacionais e recidiva. Fonte: Adaptado do Manual da OMS, 2ª Ed.1988. ⁽⁸⁹⁾

A taxa de recidiva até o momento é considerada muito baixa o que indica que a poliquimioterapia é eficaz e, por isso, após a redução do esquema terapêutico dos pacientes MB, períodos mais prolongados de acompanhamento após a alta são necessários para avaliação da eficácia do esquema.

A recidiva é um problema para o controle da hanseníase, uma vez que o tratamento para hanseníase dispõe de um número limitado de drogas, além da manutenção da cadeia de transmissão da doença.

2.3 Poliquimioterapia (PQT) recomendada pela OMS

Em 1981, a OMS recomendou que todos os pacientes deveriam receber uma combinação padrão de drogas, a poliquimioterapia (PQT), contendo rifampicina. ⁽⁹⁴⁾ Embora de maior custo que a Dapsona, a PQT apresentava muitas vantagens: duração mais curta do tempo de tratamento; melhor adesão do paciente ao tratamento, taxa de recidiva pequena após término do tratamento; poucas evidências de falha terapêutica devido à resistência medicamentosa. Efeitos

colaterais podem ocorrer, mas não existe toxicidade importante pelas drogas da PQT.

Fornecida gratuitamente, a PQT foi bem aceita pelos serviços de saúde no mundo e sua implementação se deu de forma gradual, sendo que em 1993, 49% dos pacientes no mundo estavam sob tratamento e em 1998, 99%.⁽⁶⁶⁾ Assim, a introdução da PQT contribuiu para melhor controle da hanseníase, melhor adesão ao tratamento e redução do estigma, pela possibilidade de cura.⁽⁹⁵⁾

Distribuída em forma de “blister” com doses fixas e padronizadas, contendo a dose supervisionada mensal e as medicações para uso diário, para 4 semanas. Os “blisters” são específicos para pacientes multi e paucibacilares. Os pacientes PB devem ser tratados com 6 doses supervisionadas em no máximo 9 meses, enquanto os MB são tratados com 12 doses supervisionadas em 18 meses no máximo.

O esquema padrão para adultos multibacilares é:

Rifampicina: 600 mg mensal, supervisionada

Dapsona: 100 mg por dia, auto-administrada

Clofazimina: 300 mg mensal, supervisionada e 100 mg diários, auto-administrado

O esquema padrão para adultos paucibacilares é:

Rifampicina: 300 mg mensal, supervisionada

Dapsona: 100 mg por dia, auto-administrada

As crianças devem ser tratadas de acordo com a idade e o peso. Existem “blisters” específicos para crianças de 10 a 14 anos, também separados de acordo com a forma PB e MB. Para as crianças e adultos com menos de 30 kg, recomenda-se a dosagem pelo peso, onde a dose de administração da Rifampicina é de 10 a 20 mg por quilo de peso corporal; Clofazimina: 1 mg por quilo de peso diários e 5 mg por quilo na dose mensal; Dapsona: 1,5 mg por quilo por dia.

2.4 Duração do tratamento poliquimioterápico

A princípio o fator mais importante para determinar a duração do tratamento era a quantidade de bacilos na linfa. Como o tempo exato para negatificação da carga bacilar não era conhecido, foi determinado em 1981, que a duração do tratamento

com a PQT deveria ser de pelo menos dois anos e sempre que possível, até a negatificação da baciloscopia nos pacientes MB. ⁽²⁷⁾

Posteriormente verificou-se que mesmo após 2 anos de tratamento, a baciloscopia ainda era positiva em muitos casos. Uma vez que a duração da quimioterapia necessária para matar todos os bacilos persistentes presentes nos pacientes MB não é conhecida, o tratamento dos pacientes MB até a negatificação da baciloscopia foi um ponto polêmico. Em 1993 foi recomendada a suspensão do tratamento MB com 24 doses fixas, independente do resultado da baciloscopia⁽⁹⁶⁾.

Assim, a duração do tratamento da hanseníase se constitui no principal, se não no único critério de cura para a doença.

2.4.1 A redução do esquema terapêutico de 24 para 12 doses

Do ponto de vista operacional, a duração da PQT ainda era longa, especialmente para os pacientes MB, o que constituía um dos principais obstáculos para a implementação da PQT, especialmente nas áreas onde a infra estrutura de saúde era precária, ou acesso difícil. ⁽⁹⁷⁾

Em 1997, o comitê considerou a possibilidade de redução do tratamento e a OMS implementou tal alteração, apresentando os seguintes argumentos: ^{(98), (99)}

1) A carga bacilar da maioria dos pacientes atualmente classificados como MB é significativamente menor que no passado, assim a necessidade total de quimioterapia para MB poderia ser menor;

2) Os resultados dos programas de controle e de projetos de pesquisa têm demonstrado que as taxas de recidiva após a PQT são muito baixas, cerca de 0,2% ao ano, entre os casos multibacilares. Resultados semelhantes foram observados após 24 doses fixas de PQT. ⁽¹⁰⁰⁻¹⁰²⁾ Embora alguns trabalhos ^(103, 104) sugiram que taxas de recidiva após PQT podem ser significativamente mais altas entre os casos MB com alto IB inicial ($\geq 4,0$), esses pacientes se tornaram relativamente pouco freqüentes, logo o número total de recidivas causadas por eles deveria ser menor. Os programas deveriam aceitar as poucas recidivas que podem ocorrer em pacientes com IB inicial alto e tratar aqueles pacientes que venham a recidivar com mais um curso de PQT;

3) A maior função do componente dapsona e clofazimina do regime PQT para os pacientes MB é garantir a eliminação das cepas resistentes à rifampicina, que ocorrem espontaneamente. Os resultados de alguns estudos, experimental e de ensaio clínico demonstraram que o efeito bactericida dos componentes dapsona e clofazimina foi significativamente maior do que o esperado e que três meses de tratamento diário com dapsona e clofazimina destruíram a maioria dos *M. leprae* viáveis, sugerindo que os mutantes espontâneos que são resistentes à rifampicina são provavelmente eliminados após 3 - 6 meses de tratamento com a dapsona e a clofazimina do esquema PQT; ⁽⁸⁷⁾

4) Em estudo multicêntrico duplo-cego, organizado pelo Steering Committee on Chemotherapy of Mycobacterial Disease (THEMYC)/WHO, pacientes MB com IB inicial maior que 2 foram randomizados em 4 grupos de cerca de 500 pacientes cada, e 2 dos 4 grupos foram tratados respectivamente com 24 ou 12 doses de PQT. Após 4–6 anos de seguimento da tomada das doses ou 3–5 anos da interrupção do tratamento com esquema de 12 meses, nenhuma recidiva foi detectada entre os 2 grupos, o que sugere que 12 doses de PQT é tão efetivo quanto o esquema padrão de 24 meses ⁽⁹⁹⁾. Outro estudo com o objetivo de avaliar a eficácia do esquema PQT com diferentes durações foi o ensaio clínico realizado no Malawi, no qual 305 casos MB foram randomizados, alocados em 2 grupos e tratados, respectivamente com 18 ou 30 meses de PQT. Após o tratamento, a média de duração do seguimento foi de 3 anos, com máximo de 6 anos. Em ambos os grupos o IB continuou a cair, tornando-se negativo por volta do 60º mês de seguimento. Nenhuma recidiva foi observada em ambos os grupos e a percentagem de pacientes que desenvolveram novas incapacidades foi similar. Concluiu-se que 18 meses de PQT pode ser suficiente para o tratamento dos pacientes multibacilares; ⁽¹⁰⁵⁾

5) A resolução foi baseada ainda em alguns abandonos em diferentes tempos do tratamento com a PQT, nos quais os pacientes foram recuperados em diferentes tempos após o abandono e foram avaliados em relação à clínica e a presença de bacilos. ⁽¹⁰⁶⁾

Mesmo levando em consideração os problemas inerentes com esses estudos, tais como as análises retrospectivas, tamanhos de amostra pequenos e grupos não muito comparáveis, acabaram por sugerir que o tempo mais curto do tratamento era

uma possibilidade de tratamento eficaz para a maioria dos pacientes multibacilares.
(97)

Essa recomendação foi bem aceita, pois reduziria os custos para o programa e para os pacientes e diminuiria a taxa de abandono. Apesar do receio de um aumento na taxa de recidiva entre pacientes com carga bacilar muito alta, a maioria dos países endêmicos adotaram o esquema reduzido, aproximadamente 1 ano após a recomendação, em 1998. (98) A ampla utilização desses esquemas teve um papel fundamental na mudança do aspecto social da hanseníase, principalmente com a redução no tempo de tratamento e da permanência do doente no registro ativo.

2.5 A implementação da PQT/OMS no Brasil

Após a recomendação da OMS para uso da PQT em 1982, a Divisão Nacional de Dermatologia Sanitária (DNDS) identificou alguns argumentos contrários à adoção do esquema, pois havia algumas dúvidas, tais como a eficácia dos medicamentos, resultados que certificassem uma negativação baciloscópica em menor tempo; resultados mostrando uma redução da incidência da doença, da resistência a sulfona e do aparecimento de recidiva da doença, provocada pela persistência bacteriana. Dentre todos, os efeitos indesejáveis das medicações da PQT era o que mais preocupava as autoridades brasileiras. (107)

A princípio a PQT padrão não foi utilizada pela rede de serviços básicos de saúde, os esquemas não eram supervisionados e a clofazimina só era utilizada nos doentes com resistência a dapsona primária. Por volta de 1984 foi adotado o esquema terapêutico conhecido como DNDS para o tratamento dos pacientes com as formas virchoviana ou dimorfa, que era composto de 2 fases (adultos): 1ª fase: rifampicina 600 mg mais sulfona 100 mg durante 3 meses e a 2ª fase: DDS 100 mg após os 3 primeiros meses até 5 anos após inativação do caso. Para os pacientes tuberculóides ou com a forma indeterminada, o esquema era com a dapsona, 100 mg/dia. Os pacientes com as formas tuberculóide e indeterminada com teste de Mitsuda positivo, após doença inativa, deveriam permanecer neste esquema até 1 ano e 6 meses, tendo alta em seguida. Os doentes com a forma indeterminada com teste negativo, após doença inativa, deveriam permanecer neste esquema por mais 5

anos, seguidos de mais 5 anos de observação clínica, tendo alta em seguida, se não houvesse reativação do caso. ⁽¹⁰⁸⁾

Em 1985, em virtude da alta prevalência da doença; alto índice de abandono do tratamento, causado principalmente pelo longo tempo de permanência dos pacientes em tratamento, que era superior a 11 anos; muitos pacientes faziam uso de esquemas de tratamento não padronizados (nem OMS, nem DNDS); identificação de algumas dificuldades operacionais para o desenvolvimento das atividades de controle, tais como a falta de padronização dos procedimentos para o diagnóstico laboratorial e deficiência qualitativa e quantitativa dos recursos humanos, se fazia necessário um conjunto de medidas programáticas que permitissem aumentar a cobertura e a intensidade das atividades de controle. Foi então proposto pela DNDS a implantação da PQT a partir de unidades piloto ⁽¹⁰⁹⁾. Em aproximadamente 6 meses, mais de 65 unidades de saúde em 21 Estados brasileiros já tinham aderido ao regime padronizado, perfazendo um total de 4% do total de casos do país. Com uma regularidade superior a 94%, os novos esquemas se mostraram factíveis de aplicação no Brasil.

A PQT/OMS adotada no Brasil, a partir de 1986 implicou em várias modificações nas normas técnicas, assim como favoreceu uma necessária reorganização das atividades de programa. Nessa mesma época foi adotada a classificação dos doentes em PB e MB. Com o advento da PQT/OMS, aumentou consideravelmente, a velocidade de difusão de vários conceitos, sendo introduzidas, na rotina dos serviços, informações sobre índice baciloscópico, classificação de Ridley e Jopling, resistência à monoterapia medicamentosa, cuidados específicos aos pacientes durante a fase de tratamento e outras.

A partir de 1991, não havia mais razões que justificassem a existência de outra modalidade de tratamento para a hanseníase e a Coordenação Nacional do Programa adotou a PQT/OMS, como o único tratamento para doentes de hanseníase no Brasil. ⁽¹¹⁰⁾ A partir da adoção da PQT/OMS, redefiniram-se os critérios de alta por cura para os pacientes de hanseníase após tratamento quimioterápico, ou seja, os pacientes PB deveriam ter alta por cura ao completarem 6 doses de PQT/OMS supervisionada em até 9 meses e os pacientes MB deveriam ser considerados curados quando completarem 24 doses de PQT/OMS supervisionada em até 36 meses.

3 CONTROLE DA HANSENÍASE

A freqüência da hanseníase pode ser analisada de 3 diferentes formas:

Primeiro, pela incidência da doença que é a medida de maior relevância epidemiológica para avaliação da carga da doença e expressa o número de pessoas que desenvolvem a hanseníase durante um determinado período de tempo, geralmente um ano, em uma população específica. Uma vez que a incidência da doença é difícil de ser medida diretamente, a taxa de detecção de casos novos é usado como *proxy* para a taxa de incidência. Pode ser que alguns dos novos casos não cheguem a ser diagnosticados, então o número de casos detectados seria menor do que o número de casos incidentes. A taxa de incidência global da hanseníase parece estar diminuindo lentamente, mas em muitas áreas, permanece estacionária e em outros lugares está até aumentando. As mudanças na incidência ocorrem lentamente, ao longo de décadas, e estão relacionadas a fatores como, vacinação com BCG, desenvolvimento econômico, e às ações de controle da doença, que incluem diagnóstico precoce, tratamento adequado e vigilância de comunicantes. Com essas medidas implementadas e executadas, a carga da hanseníase vem diminuindo, porém de forma mais lenta do que se esperava e novos casos continuarão a aparecer por muitos anos.

Em segundo lugar, a carga da doença para o sistema de saúde é quantificada pela prevalência instantânea registrada da doença, que indica o número de pessoas em tratamento em um certo ponto no tempo. A prevalência da hanseníase diminuiu em todo o mundo nos últimos 20 anos devido ao tratamento poliquimioterápico, pois ao se reduzir a duração do tratamento, reduziu-se enormemente o número de pacientes em tratamento em qualquer momento, diminuindo assim, o contingente de pacientes dos serviços de saúde. Hoje, a maior parte da prevalência registrada é feita pelo número de novos casos detectados durante o ano e aqueles em uso da poliquimioterapia.

A terceira forma como a carga da doença pode ser avaliada é através da prevalência de pessoas com sequelas atribuídas à hanseníase. Os danos neurológicos causados pela hanseníase podem levar à incapacidades e deformidades em mãos e pés e olhos, chegando às vezes a causar sequelas graves, permanente como a

cegueira. Estas deformidades físicas muitas vezes levam a uma rejeição social e sofrimento mental, mantendo o estigma em torno da doença. Estima-se que mais de três milhões de pessoas estão vivendo com incapacidades devido à hanseníase no mundo. Muitas destas incapacidades podem ser evitadas e a *Estratégia Global para a Redução de Morbidade por Hanseníase* mais uma vez recomenda atenção especial e esforços para reduzir a carga da doença através da redução do número de casos novos com incapacidades, ressaltando a importância da detecção precoce, e melhorando a gestão das complicações agudas e crônicas devido às reações de hanseníase, contribuindo para a reabilitação dessas pessoas com incapacidades e assim, combater o estigma e a discriminação onde quer que exista. ⁽⁷⁸⁾

O controle da hanseníase significa a adoção de um conjunto de medidas que tem como objetivos a redução da incidência da doença e conseqüentemente da prevalência, com ênfase nas regiões hiperendêmicas, assim como a redução da gravidade dos casos e de pessoas com incapacidades no diagnóstico e na cura. Uma vez que todos os pacientes são considerados fontes de infecção, com diferentes graus de infectividade, o principal objetivo do controle da hanseníase é a detecção precoce e tratamento do paciente, visando interromper seu potencial para infectar, com objetivo de diminuir a transmissão do bacilo, além da prevenção de incapacidades e reabilitação.

3.1 Estratégias de controle

3.1.1 Detecção precoce de casos novos

As estratégias de ações de controle da hanseníase no Brasil incluem, além do tratamento dos pacientes com a poliquimioterapia, o diagnóstico precoce de casos novos, o exame clínico e a aplicação da vacina BCG intradérmica aos contatos desses pacientes, grupo considerado de maior risco para o desenvolvimento da doença.

No Brasil, após duas décadas de implantação da PQT, a redução da prevalência não reduziu a detecção de casos novos. Algumas regiões apresentam

ainda alto coeficiente de detecção, o que faz da hanseníase, com seu alto potencial incapacitante, um importante problema de saúde pública.

O Programa Nacional de Controle da Hanseníase (PNCH) assume como objetivo de saúde pública o controle da doença e privilegia, nesse aspecto, o acompanhamento epidemiológico por meio do coeficiente de detecção de casos novos, em substituição ao indicador de prevalência pontual, optando pela sua apresentação por 100.000 habitantes, para facilitar a comparação com outros eventos. O coeficiente de detecção de casos novos é função da incidência real e da agilidade diagnóstica dos serviços de saúde e a relação entre a detecção e a incidência real compreende a prevalência oculta, que está diretamente ligada à transmissão da doença e por isso, a taxa de detecção foi considerada o melhor indicador para monitorar a endemia.

Além da taxa de detecção geral, o coeficiente de detecção em menores de 15 anos, é considerado prioridade da política atual de controle da hanseníase no país, por indicar focos de infecção ativos e transmissão recente e deve ser monitorado com rigor, para acompanhamento das taxas da doença nessa faixa etária.

Outro indicador utilizado pelo PNCH é o grau de incapacidade física dos pacientes no momento do diagnóstico, que está relacionado com o tempo de doença, este indicador permite uma avaliação da efetividade das atividades de detecção precoce de casos de prevalência oculta, que é um parâmetro importante, cuja obtenção requer investigações específicas. ⁽¹¹¹⁾

A Estratégia Global para Redução de Morbidade por Hanseníase 2011-2015, pela OMS, em Nova Déli definiu uma nova meta global na hanseníase que foi a redução do coeficiente de casos novos diagnosticados com incapacidades grau 2 (presença de deformidades visíveis) para cada 100.000 habitantes em pelo menos 35% até o fim de 2015 em comparação com a linha de base do início de 2011. Outra intensificação recomendada foi do exame dermatológico em todos os contatos domiciliares dos casos novos detectados, visando a detecção ativa e precoce bem como a prevenção de incapacidades. ⁽⁷⁸⁾

A cura com a PQT e a detecção precoce são os elementos chaves para a estratégia de eliminar a hanseníase em países onde ela é endêmica e ações que sustentem essa detecção precoce dos casos de hanseníase são essenciais para que a redução da transmissão e da incidência da doença seja mantida. ⁽¹¹²⁾

3.1.2 Vigilância de contatos

Desde a segunda metade do século XX, o exame de contatos dos pacientes de hanseníase tem sido recomendado pelas autoridades sanitárias do Brasil como uma importante medida preventiva. Em 1992 após a criação do Programa Nacional de Controle e Eliminação da Hanseníase, a Portaria nº 1401 do Ministério da Saúde (1991) definiu como meta intensificar o exame dos contatos e reforçou a importância da vacina BCG intradérmica, recomendando a administração da BCG nos contatos dos pacientes. ⁽¹¹³⁾

Segundo o Ministério da Saúde, entre os casos novos de hanseníase detectados no ano de 2006, apenas uma pequena proporção (7.7% dos casos), foi detectada através da vigilância de contatos. ⁽¹¹⁴⁾ Esses dados indicam a necessidade de desenvolver ações que possibilitem a detecção precoce dos casos. A vigilância adequada dos contatos intradomiciliares somente poderá ser alcançada quando for possível implementar uma estratégia efetiva e sustentável. Isto só poderá ser atingido através de estudos multidisciplinares que venham a proporcionar o entendimento da transmissão da doença, do comportamento da população e da dinâmica necessária nos postos de atenção básica para uma adequada vigilância epidemiológica da hanseníase.

Sabe-se que vários fatores influenciam o risco de adoecimento, desde características ligadas aos casos índices, até aspectos ambientais e fatores relacionados aos próprios contatos, atribuindo maior probabilidade de adoecimento ao núcleo familiar. ⁽¹¹⁵⁾ Estudos sobre a transmissão da hanseníase demonstram que as pessoas que convivem e têm contato com os doentes estão expostas a um maior risco de adoecer quando comparadas a população em geral. Os contatos domiciliares de casos multibacilares representam um grupo caracterizado por alta exposição ao bacilo. Alguns estudos confirmam que os contatos constituem fator importante determinante na incidência da hanseníase, e que o aumento na probabilidade de adoecimento pode estar relacionado à suscetibilidade genética dos indivíduos. ⁽¹⁹⁾ Do ponto de vista epidemiológico, uma das atividades fundamentais para evitar o aumento da transmissão da doença é o exame dos contatos, o qual aumentaria a chance de diagnóstico e tratamento precoces.

Para fins operacionais, considera-se contato intradomiciliar toda e qualquer pessoa que resida ou tenha residido com o doente de hanseníase, nos últimos 5 anos. A investigação dos contatos consiste de exame dermatológico, exame neurológico, aplicação da vacina BCG intradérmica em todos os contatos intradomiciliares dos casos novos detectados, além de orientação desse grupo sobre período de incubação, transmissão, sinais e sintomas precoces da hanseníase, bem como da necessidade de procurar a unidade de saúde, caso esses sinais e sintomas venham a aparecer. ⁽¹¹⁶⁾

3.1.3 Controle baseado na Poliquimioterapia (PQT)

O advento da PQT colocou fim à política de segregação de casos de hanseníase, adotada como medida de prevenção da transmissão da doença para a população. Essa política, utilizada por muitos países durante décadas, gerou uma carga importante ao sistema de saúde, o qual era responsável por cuidados permanentes para o resto da vida, aos atingidos pela doença. A poliquimioterapia para hanseníase veio modificar marcadamente o comportamento da doença após seu diagnóstico por possibilitar a cura bacteriológica para uma doença crônica, de baixa letalidade e estigmatizada.

As vantagens do esquema poliquimioterápico são muitas e incluem a ausência de falhas no tratamento devido à resistência às drogas, as taxas de recaída muito baixa após a conclusão do tratamento, esquemas fixos e de curta duração ⁽⁹⁵⁾. Além dos efeitos preventivos e do impacto epidemiológico, apresenta importantes efeitos indiretos, tais como melhor adesão, devido aos esquemas mais curtos e distribuição gratuita, redução dos custos, contato mais freqüente do pacientes com os profissionais de saúde para a dose supervisionada, a melhora da auto-estima do paciente diante da cura da doença, maior motivação dos profissionais que tratam a doença. ⁽¹¹⁷⁾

O impacto da poliquimioterapia na hanseníase é de difícil avaliação, pois a implementação da mesma veio acompanhada de outros fatores que interferiram positivamente no controle da doença como o desenvolvimento socioeconômico, a vacinação com BCG, diagnóstico precoce. ⁽¹¹⁸⁾

Apesar da queda na prevalência, cuja redução ocorreu em função da redução do tempo de permanência dos pacientes sob cuidados do sistema de saúde, e não da redução da taxa de detecção, a incidência da doença permanece inalterada e estudos de tendência apontam para estabilização na incidência dos casos. A PQT teve impacto limitado no ciclo de transmissão do bacilo e existem várias tentativas para explicar o fato da PQT não ter levado a redução das taxas de detecção da doença. O tempo preciso de incubação da doença não é conhecido, mas sabe-se que pode ser muito longo, a ponto de ainda não ter tido tempo suficiente para avaliação desta redução. A redução da transmissão pode ser mascarada pelo aumento dos esforços para detecção de casos como parte das ações de implantação da PQT, como aconteceu nas Filipinas. A detecção tardia é um fator importante, que não permite a redução da transmissão, a ponto de impedir o impacto da poliquimioterapia na transmissão. Na maioria dos países onde a doença é endêmica, a detecção de casos é tardia, mesmo nos locais onde a PQT já é usada há muitos anos. Outros fatores relacionados à relação entre hospedeiro e seu patógeno que continuam desconhecidos podem estar relacionados à continuada transmissão da hanseníase, mesmo em vigência de uma ampla cobertura da PQT. (118)

3.2 Atenção à saúde em hanseníase

Com o objetivo de reduzir as fontes de transmissão, o foco é a atenção integral e uma ação integrada em regiões, estados e municípios envolvidos nos *clusters* identificados, que representam áreas com maior risco, onde se encontram a maioria dos casos. (6)

A atenção integral à pessoa com hanseníase vai além dos limites do setor saúde e requer a articulação e integração de todas as políticas sociais. Cabe ao Ministério da Saúde e às demais esferas gestoras do Sistema Único de Saúde, buscar a articulação e integração das políticas de saúde com as políticas de assistência social, previdência, trabalho e direitos humanos, assim como trabalhar com transparência favorecendo o controle social e a participação dos usuários no processo decisório. (9)

Para o controle da hanseníase e a atenção integral aos pacientes é fundamental superar lacunas existentes promovendo a inserção da Vigilância e da Promoção em Saúde no cotidiano dos serviços de atenção, especialmente na Atenção Primária em Saúde.

São necessárias ações que contribuam para a superação do preconceito e da discriminação que ainda atingem as pessoas com hanseníase, para isso deve-se dar ênfase a informação sobre a doença, seus tratamentos e mecanismos de controle.

É condição da atenção integral de qualidade, o enfoque na humanização e na promoção da autonomia, da integridade física e moral dos indivíduos e da reabilitação social. ⁽⁹⁾

4 JUSTIFICATIVA

A hanseníase é uma doença infectocontagiosa, com alto potencial incapacitante. No mundo, o número de casos diminuiu com a melhoria das condições de vida, avanços tecnológicos e terapêuticos, associados às estratégias para o controle da doença.⁽⁹⁾ O controle da doença é baseado em diagnóstico precoce e tratamento visando eliminar o mais precocemente possível as fontes de transmissão.

Como em todas as doenças infecciosas, as pessoas que tem contato próximo com os doentes estão expostas a um maior risco de adoecer quando comparadas com a população geral. Os contatos domiciliares dos casos de hanseníase representam um grupo caracterizado por alta exposição ao bacilo.^(19, 119) Assim do ponto de vista epidemiológico, uma das atividades fundamentais para reduzir a circulação do bacilo é o exame de contatos, que aumenta a oportunidade de diagnosticar e curar os casos mais precocemente, e conhecer os fatores determinantes do adoecimento entre os contatos favorece e fortalece as ações de controle da doença.

A PQT foi recomendada pela OMS em 1982, e introduzida no Brasil em 1986 com um projeto de implantação gradual em 5 anos, sendo então aplicada até a negatificação baciloscópica. Em 1991 ela passa então a ser o único esquema e com 24 doses fixas. Em 1998, a OMS recomenda sua redução para 12 doses fixas, que no Brasil é padronizado em portaria. O tratamento da hanseníase tem como objetivo a cura bacteriológica que interrompe a transmissão, a cura clínica que devolve bem estar ao paciente e a redução das incapacidades permanentes.

A fixação do número de doses para considerar o paciente curado, recomendada pela OMS, abandona o critério bacteriológico como critério de cura. A presença de reações após a cura afasta o uso do critério clínico como critério de cura. Outro possível critério para avaliar a qualidade do tratamento da hanseníase diz respeito à progressão de incapacidades físicas após a alta. Estas já foram estudadas em algumas coortes, que avaliaram as incapacidades após o tratamento com 24 doses⁽¹²⁰⁻¹²²⁾, porém a avaliação do dano neurológico após o tratamento com as 12 doses ainda se faz necessário.

5 OBJETIVOS

5.1 Geral

Avaliar a detecção de casos de hanseníase entre os contatos dos pacientes e avaliar a evolução das incapacidades físicas da hanseníase após o tratamento poliquimioterápico dos pacientes multibacilares com as 12 doses fixas mensais.

5.2 Específicos

5.2.1 Parte 1: Detecção de casos de hanseníase entre os contatos dos pacientes

- Avaliar a associação entre características dos casos índices e de seus contatos e a incidência de hanseníase entre os contatos;
- Avaliar as características dos casos índices e dos seus contatos e a prevalência de hanseníase entre os contatos no momento do diagnóstico do caso índice.

5.2.2 Parte 2: Incapacidades físicas após o tratamento poliquimioterápico dos pacientes multibacilares tratados com as 12 doses fixas mensais

- Avaliar fatores de risco associados à piora das incapacidades físicas nos pacientes após a alta terapêutica;

6 MÉTODOS

Nesta seção serão apresentados maiores detalhes das fontes de dados e das variáveis utilizadas nos estudos apresentados.

6.1 Metodologia geral:

Descrição dos métodos comuns aos artigos apresentados

6.1.1 População base do estudo

A população do estudo faz parte da coorte de pacientes e seus respectivos contatos que são acompanhados no Ambulatório de Hanseníase/Laboratório de Hanseníase da Fiocruz-RJ. A demanda de pacientes atendidos é proveniente de encaminhamentos realizados por quaisquer serviços de saúde (públicos ou privados) do município ou do estado do Rio de Janeiro, ou de procura espontânea. A maioria destes pacientes é residente no Município do Rio de Janeiro, principalmente, na região Metropolitana do Rio de Janeiro (Município do RJ e Baixada Fluminense).

Os dados referentes a todos os pacientes e seus contatos são armazenados em banco de dados, desde 1987.

6.1.2 Avaliação do diagnóstico de hanseníase

Os casos suspeitos de hanseníase são submetidos aos seguintes exames:

1- **exame clínico** realizado por médico dermatologista durante a consulta de admissão ao Serviço, assim como nas consultas subseqüentes durante o tratamento

específico e durante os episódios reacionais, sendo os registros da história clínica e do exame físico, padronizados (Anexo A).

2- **exame histopatológico:** as biópsias de pele foram obtidas de lesões típicas e submetidas ao exame histopatológico. Os tecidos foram rotineiramente fixados em formol tamponado a 10% e processados para corte de parafina. Secções de 5 micra de espessura foram coradas pela hematoxilina-eosina (H.E.) e Wade para visualização dos bacilos. As lâminas foram avaliadas por histopatologistas experientes e classificadas de acordo com Ridley e Jopling (1966). Todos os diagnósticos clínicos das formas de hanseníase e dos quadros reacionais, que apresentaram lesões cutâneas, foram confirmados histopatologicamente.

3- **índice baciloscópico (IB)** realizado no material de esfregaço dérmico, coletado por técnica padronizada pela OMS em 4 sítios, lóbulos auriculares, cotovelos, e/ou lesão cutânea (quando o paciente apresentava lesão cutânea, foi coletado material da lesão e do cotovelo direito) corado pela técnica de Ziel Nielsen e classificados em uma graduação em cruces segundo a escala logarítmica de Ridley (1962)⁽⁶²⁾, que varia de 0 a 6+, correspondendo a carga bacilar do paciente, que quantifica os bacilos álcool-ácido resistentes (BAAR) encontrados em cada campo examinado. Descrição da escala logarítmica: O IB do paciente foi calculado pela média aritmética dos IBs de cada sítio analisado. (Quadro 2).

4- **exame neurológico** realizado por médico neurologista no início do tratamento e sempre que encaminhado pelo dermatologista. O exame neurológico foi completo e particularmente direcionado aos nervos periféricos. Os nervos também foram examinados através da palpação, com especial atenção dada à consistência e presença de nódulos e a presença de dor à compressão. As superfícies palmares e plantares foram examinadas para verificar presença de cianose ou eritrodermia. A sensibilidade tátil foi testada usando monofilamentos de cinco diferentes aplicações de força (filamentos Semmes-Weinstein), e as diferentes respostas sensitivas foram mapeadas pela cor correspondente. Foi então dado um escore de acordo com sítios dermatológicos testados, sendo 5 pontos para o filamento verde, 4 pontos para o filamento azul, 3 pontos para o filamento roxo, 2 pontos para o filamento laranja, 1 ponto para o filamento vermelho e zero para anestesia tátil. A avaliação da sensibilidade dolorosa foi testada através de material pontiagudo, sendo então obtido um escore, utilizando-se 2 para a sensibilidade dolorosa normal, 1 para áreas hipostésicas e zero para áreas com anestesia dolorosa. A sensibilidade térmica foi

testada utilizando-se um metal resfriado, sendo fornecido o mesmo escore anteriormente citado para a sensibilidade dolorosa, 2,1 e 0, respectivamente, para áreas com sensibilidade normal, hipoestésicas e com anestesia térmica. Foram avaliadas áreas inervadas por diferentes nervos, somando um total de 13 regiões, e um total de 26, quando somados os lados direito e esquerdo. O escore sensitivo máximo era de 234 pontos. A força foi testada de acordo com a escala do *The Medical Research Council* (MRC).⁽¹²³⁾ (Quadro 6)

Grau de força muscular	Observação clínica
5	Força normal
4	Vence a resistência, mas a força esta reduzida
3	Vence a gravidade, mas não vence a resistência
2	Movimento articular, mas não vence a gravidade
1	Movimento muscular, sem movimento articular
0	Paralisia completa

Quadro 6: , Fonte: *The Medical Research Council* – MCR⁽¹²³⁾

Os nervos examinados foram: ulnar (avaliação dos músculos abductor curto do mínimo e primeiro interósseo dorsal), mediano (avaliação dos músculos abductor curto polegar e oponente do polegar) e fibular (avaliação dos músculos tibial anterior e extensor curto dos dedos).

5- **grau de incapacidade** (GI) foi determinado pela avaliação fisioterápica, realizada pelo mesmo profissional desde 1997. O exame foi realizado no momento do diagnóstico, na alta terapêutica e nos episódios reacionais definidos pelo dermatologista. Na face foram examinados os olhos, sendo avaliadas a sensibilidade corneana (reflexo córneo-palpebral) e a força de oclusão palpebral. Nas extremidades foi avaliada a sensibilidade tátil pela técnica dos filamentos Semmes-Weinstein, a presença de espessamento e/ou dor nos nervos periféricos, avaliação do trofismo e da força muscular (avaliados pela técnica VMT – do inglês, *Voluntary Muscle Testing*, e graduação da OMS, adaptada da MRC e presença ou não de deformidades.

O GI foi categorizado em grau 0, 1 e 2, de acordo com a OMS⁽²⁸⁾.

0: Nenhum problema com os olhos, mãos e pés devido à hanseníase

1: Diminuição ou perda da sensibilidade nos olhos, diminuição ou perda da sensibilidade nas mãos e ou pés. Ao exame, caracterizada pela resposta negativa aos filamentos de Semmes-Weinstein de 2,0 g (violeta).

2: Mãos: lesões tróficas e/ou lesões traumáticas; garras; reabsorção; mão caída;

Pés: lesões tróficas e/ou traumáticas; garras; reabsorção; pé caído; contratura do tornozelo;

Olhos: lagoftalmo e/ou ectrópio; triquíase; opacidade corneana central; acuidade visual menor que 0,1.

O formulário preenchido em cada avaliação fisioterápica é padronizado (Anexo B).

6.2 Parte 1: Detecção de casos de hanseníase entre os contatos dos pacientes

6.2.1 População de estudo

Para este estudo foram avaliados todos os contatos dos casos índices registrados no serviço no período de 1987 a 2007, que compareceram para exame. Foram avaliados 6158 contatos, provenientes de 1201 casos índices.

Entre 1987 e 1991, todos os contatos foram remarcados para retornarem para exame em 1 ano. De Janeiro de 1992 até Dezembro de 2007, os contatos receberam a recomendação de retornar ao serviço caso aparecesse alguma lesão cutânea e/ou sintomas como parestesias, dor em membros, ou qualquer outro acometimento neurológico. Sempre nas consultas de retorno, os contatos foram submetidos à consulta dermatológica e neurológica com especialistas nessas áreas. Na presença de sinais e/ou sintomas sugestivos de hanseníase foram submetidos ainda, a exame bacteriológico, histopatológico e imunológico para confirmação do diagnóstico.

Em Junho de 2006, foi checado no Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN), se algum contato que havia sido examinado no serviço, tinha dado entrada como doente em outro serviço, durante o período de 1998 a 2006. No período anterior a 1998, foram checados na Base de Dados de Notificação do Município e Estado do Rio de Janeiro. Em Outubro de 2010 a busca no SINAN do Estado do RJ foi repetida, a procura dos casos no período de 2001 a 2008. Os registros foram pareados pelas variáveis: nome do contato; data de nascimento e

nome da mãe. Os contatos que não foram encontrados como doentes de hanseníase no SINAN foram considerados saudáveis.

Foram excluídos os contatos que se recusaram a participar do estudo e por isso não assinaram termo de consentimento.

6.2.1.1 Acompanhamento dos contatos

Após a confirmação da hanseníase os pacientes (casos índices) foram orientados pela assistente social sobre a sua forma clínica, contágio, tratamento, modo de transmissão e sobre a necessidade do exame de seus contatos. Todos os indivíduos referidos pelo paciente como contatos, vivendo no mesmo domicílio ou não, porém, mantendo contato diário ou esporádico foram agendados para comparecerem ao serviço, em data mais próxima possível do início do tratamento do caso índice.

Os contatos que compareceram para exame foram submetidos a exame dermatológico, neurológico e verificação da cicatriz de BCG. A partir de 1991 todos os contatos passaram a receber a vacina BCG intradérmica seguindo as recomendações do Ministério da Saúde. Quando, durante o exame de contatos, houve suspeita de hanseníase, este contato não recebeu a vacina BCG e foi submetido aos exames para confirmação da doença. A ficha de atendimento e acompanhamento dos contatos é padronizada (Anexo C).

A figura 1 apresenta o fluxo do atendimento dos contatos, a partir do diagnóstico do caso índice, no Ambulatório Souza Araújo.

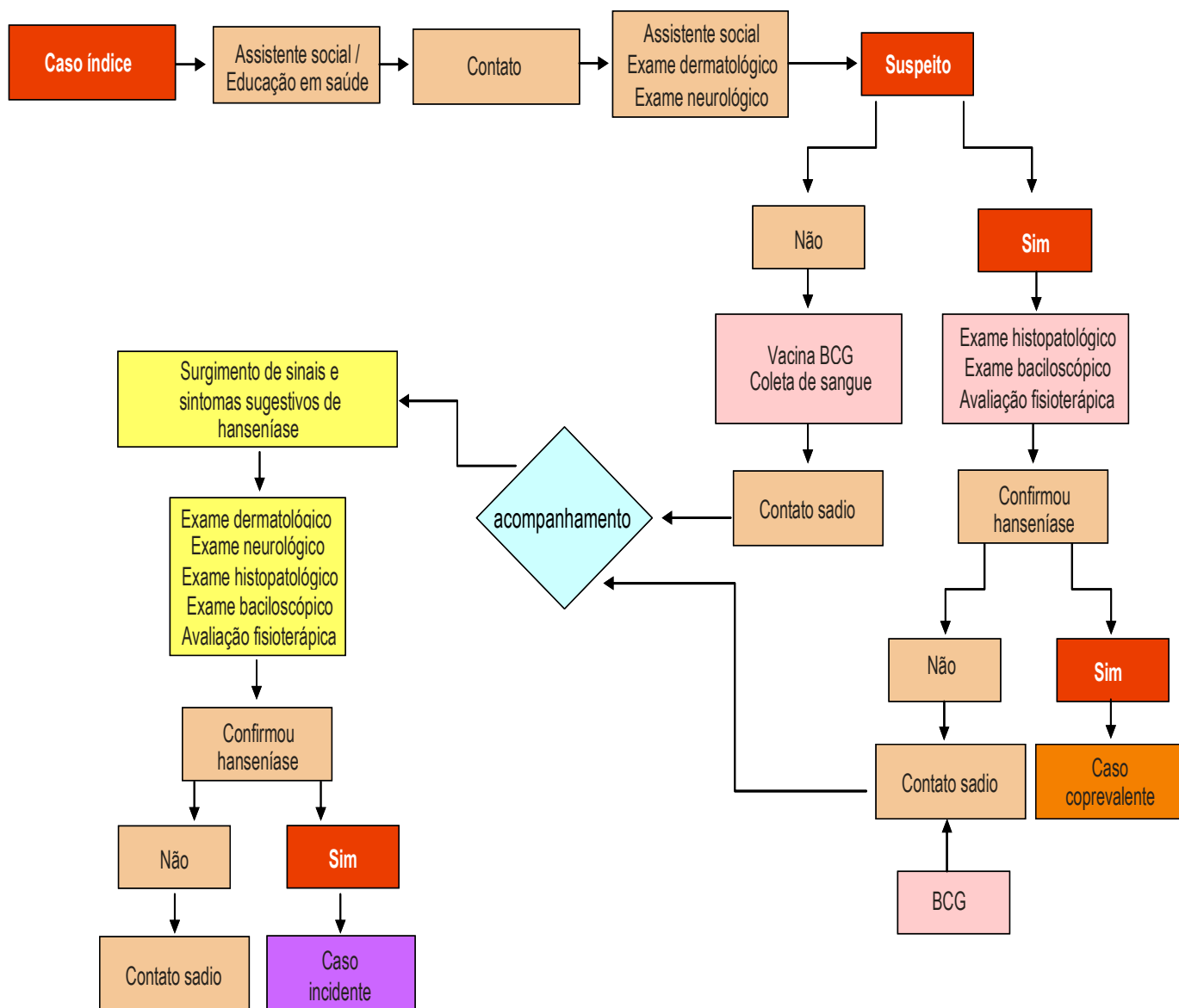


Figura 1: Fluxograma do atendimento do caso índice e seus contatos no Ambulatório de Hanseníase.

6.2.2 Variáveis do estudo

6.2.2.1 Variável desfecho

Todos os casos com suspeita clínica de hanseníase foram avaliados por especialistas dermatologistas, neurologistas e fisioterapeutas e foram submetidos aos seguintes exames confirmatórios:

- exame histopatológico de lesão de pele, para confirmação diagnóstica e classificação das formas clínicas da hanseníase.
- exame bacteriológico do esfregaço cutâneo de 4 sítios (lobos auriculares, cotovelo direito e uma lesão cutânea), para determinação do índice baciloscópico (IB).

O desfecho do estudo foi avaliado separadamente em 2 variáveis:

- a) **casos incidentes** de hanseníase: foram considerados casos incidentes aqueles contatos que não apresentavam nenhum dos sinais e sintomas da doença no momento do primeiro exame, mas que tenham retornado posteriormente (através de convocação ou espontaneamente) para novo exame dermatológico e após investigação clínica e histopatológica tenha sido confirmada uma das formas da hanseníase.
- b) **casos co-prevalentes**: contatos em que já no primeiro exame do contato evidenciou-se a presença de hanseníase em adição ao diagnóstico do caso-índice, esses casos não tinham sido diagnosticados anteriormente por nenhum outro serviço de saúde. Interpretou-se esse contato como tendo adoecido a partir de contágio com o caso-índice.

6.2.2.2 Variáveis explicativas

a) Variáveis do contato:

Idade: variável original contínua e foi categorizada em maior de 15 anos e menor de 15 anos.

Sexo: variável dicotômica: feminino e masculino

Escolaridade: variável original contínua e foi categorizada em até 4 anos de estudo; entre 4 e 10 anos de estudo e mais de 10 anos de estudo.

Renda familiar: variável original contínua e foi categorizada em até 2 salários mínimos; entre 2 e 3 salários mínimos e mais que 3 salários mínimos.

Tipo de convivência: variável original em 5 categorias: mesmo leito, mesmo quarto, mesma casa, mesmo terreno, outro domicílio e foi dicotomizada em: intradomiciliar e extradomiciliar.

Tempo de convivência: variável original discreta e foi categorizada em menos de 5 anos e mais de 5 anos.

Consangüinidade: relação de consangüinidade com o caso-índice: variável nominal, dicotomizada em presença ou ausência de consangüinidade.

Cicatriz da BCG-intradérmica: variável dicotômica: presença, quando o contato apresentava cicatriz da vacina ou ausência, quando o contato não tinha nenhuma cicatriz da vacina BCG.

Vacina BCG-intradérmica: variável dicotômica em presença, que corresponde a vacina aplicada ao contato sadio no momento do exame ou ausência, quando o contato não foi vacinado.

b) Variáveis do caso índice:

Idade, escolaridade e renda familiar: mesma categorização das variáveis dos contatos.

Número de pessoas na família: variável original discreta e foi dicotomizada em até 5 pessoas e mais de 5 pessoas.

Baciloscopia inicial: índice baciloscópico no início do tratamento do caso-índice, originalmente a variável era contínua e foi categorizada em: 0: baciloscopia negativa,

corresponde ao caso índice paucibacilar; maior que 0 até 3: caracteriza caso índice multibacilar e maior que 3: caracteriza caso índice com multibacilar, com carga bacilar alta;

Grau de incapacidade inicial: grau de incapacidade no início do tratamento do caso-índice. Originalmente categorizada em: 0: sem alteração sensitiva ou motora em mãos, ou pés, ou olhos; 1: presença de alteração de sensibilidade em mãos ou pés ou olhos e 2: presença de alterações motoras, incapacidades, ou deformidades.

6.3 Parte 2: Incapacidades físicas após o tratamento poliquimioterápico dos pacientes multibacilares com as 12 doses fixas mensais

6.3.1 População de estudo

Foram elegíveis para o estudo os pacientes com diagnóstico clínico de hanseníase multibacilar, de acordo com a classificação de Ridley e Jopling (BB, BL e LL), confirmado por baciloscopia e exame histopatológico, acompanhados durante todo o tratamento específico no Ambulatório de Hanseníase da Fundação Oswaldo Cruz do Rio de Janeiro (FIOCRUZ), registrados no serviço no período de outubro de 1997 a dezembro de 2007, submetidos à poliquimioterapia padronizada pela OMS com 12 doses supervisionadas que completaram seu tratamento em até 18 meses e que concordaram em participar do estudo.

Os pacientes foram acompanhados em consultas anuais por até 10 anos após a alta terapêutica, quando era realizado exame clínico, baciloscopia de 4 sítios para determinação do índice baciloscópico e avaliação fisioterápica para avaliação do grau de incapacidade.

Os pacientes foram também orientados a retornar ao Serviço sempre que necessário e todos os episódios reacionais são diagnosticados e prontamente tratados e acompanhados. Os pacientes que não retornaram para consulta de seguimento foram convocados por telefone, ou por aerograma.

6.3.2 Variáveis de estudo

6.3.2.1 Variável desfecho

O desfecho analisado no segundo artigo foi a primeira piora da incapacidade física do paciente após a alta terapêutica. A incapacidade física foi determinada pelo grau máximo de incapacidade (GI) da OMS⁽²⁸⁾, onde um grau de incapacidade é atribuído a cada olho, mão e pé e o grau máximo de incapacidade dessas partes é usado como indicador do status do paciente.

Categorias do GI:

0: Nenhum problema com os olhos, mãos e pés devido à hanseníase

1: Diminuição ou perda da sensibilidade nos olhos, diminuição ou perda da sensibilidade nas mãos e ou pés.

2: Olhos: lagoftalmo e/ou ectrópio; triquíase; opacidade corneana central; acuidade visual menor que 0,1.

Mãos: lesões tróficas e/ou lesões traumáticas; garras; reabsorção; mão caída;

Pés: lesões tróficas e/ou traumáticas; garras; reabsorção; pé caído; contratura do tornozelo;

Quando o paciente já apresenta incapacidade física, a piora do quadro, nem sempre consegue ser evidenciada pelo grau de incapacidade máxima. Nos pacientes que terminaram o tratamento com incapacidade física (GI= 1 ou 2) foi utilizado também o índice de incapacidade de Bechelli⁽⁶⁸⁾, onde cada incapacidade é computada individualmente, sendo uma melhor opção para avaliação da severidade e das mudanças nas deficiências, variando de no mínimo 0,17 (= 1/6) com perda de sensibilidade (grau 1) em apenas 1 dos 6 sítios avaliados até 9 (= 54/6) com a presença de todas as incapacidades avaliadas em todos os 6 sítios.

6.3.2.2 Variáveis preditoras

a) Variáveis sócio demográficas:

- Sexo: variável dicotômica: feminino e masculino.
- Idade: variável contínua.
- Escolaridade: variável contínua e foi categorizada em maior ou igual a 11, entre 8 e 10 anos e menos de 8 anos de estudo.

b) Variáveis clínicas no início do tratamento:

- Forma clínica da hanseníase: variável nominal, categorizada em BB= "*borderline-borderline*", BL= "*borderline-lepromatosa*" e LL= "*lepromatosa-lepromatosa*".
- Edema de membros inferiores: variável dicotômica: presença ou ausência.
- Cianose de extremidades: variável dicotômica: presença ou ausência.
- Número de lesões cutâneas: variável original discreta e foi dicotomizada em até 15 lesões e mais de 15 lesões cutâneas.
- Índice baciloscópico no início e término do tratamento: variável original contínua e foi categorizada em 0: até 3+ e 1: maior de 3+
- Grau de incapacidade inicial: grau de incapacidade no início do tratamento do caso-índice. Originalmente categorizada em: 0: sem alteração sensitiva ou motora em mãos, ou pés, ou olhos; 1: presença de alteração de sensibilidade em mãos ou pés ou olhos e 2: presença de alterações motoras, incapacidades, ou deformidades.

c) Variáveis relacionadas aos quadros reacionais:

- Episódio reacional: Referente à presença de reação em qualquer momento do acompanhamento. Variável dicotômica: presença ou ausência.

- Reação Reversa: Corresponde ao tipo de quadro reacional apresentado. Variável dicotômica: presença ou ausência.
- Eritema Nodoso Hansênico: Corresponde ao tipo de quadro reacional apresentado. Variável dicotômica: presença ou ausência.
- Neurite: Corresponde ao tipo de quadro reacional apresentado. Variável dicotômica: presença ou ausência.

7 RESULTADOS

7.1 Parte 1: Detecção de casos de hanseníase entre os contatos dos pacientes

7.1.1 Artigo 1: Diagnóstico de hanseníase entre os contatos dos pacientes: Um estudo multinível dos fatores de risco*

Objetivo: Avaliar a associação de fatores de risco dos casos índices e dos seus contatos relacionados ao adoecimento entre os contatos. Métodos/Principais achados: Foram avaliados 6158 contatos, provenientes de 1201 casos índices de hanseníase, diagnosticados, tratados e acompanhados na coorte do Laboratório de Hanseníase – Fiocruz, RJ, no período de 1987 a 2007. As variáveis estudadas foram: relacionadas ao contato: sexo, idade, escolaridade e renda, tempo e tipo de convivência (intra e extradomiciliar), relação de consangüinidade com o caso índice, presença de cicatriz da vacina BCG intradérmica e vacina BCG aplicada no momento do exame. Relacionadas ao caso índice: idade, sexo, escolaridade, número de pessoas na família, índice baciloscópico no início do tratamento e o grau de incapacidade inicial. Para análise estatística foi utilizada a regressão logística multinível. Resultados: Após ajuste para todas as variáveis dos contatos e casos índices, entre os casos coprevalentes, mantiveram-se associado ao adoecimento, o tipo de convivência intradomiciliar (Odds Ratio, OR=1,33, IC 95% 1,02-1,73) e a presença de consangüinidade com o caso índice (OR=1,89; IC 95% 1,42-2,51). Com relação às variáveis dos casos índices, os fatores relacionados ao aparecimento de casos coprevalentes foram a escolaridade até 4 anos de estudo e entre 4 e 10 anos, OR=2,72 e 2,40, respectivamente e a carga bacilar, com chance OR=1,79 e 4,07 vezes maior para adoecer entre contatos de pacientes com índice baciloscópico 1 a 3 e maior que 3, respectivamente. Entre os casos incidentes, os contatos intradomiciliares apresentaram um risco maior (OR=1,96, IC 95% 1,29-2,98) para

* Artigo publicado na PLoS Neglected Tropical Disease.
Artigo completo na língua de publicação encontra-se no Apêndice B.

adoecer do que os extradomiciliares. Com relação às variáveis dos casos índices, após o ajuste para as demais variáveis, a carga bacilar elevada foi a única que se manteve como fator de risco significativo associada ao adoecimento dos casos incidentes. A proporção da variabilidade do desfecho atribuível aos casos índices foi de 18% e 13% para o modelo vazio, para casos coprevalentes e incidentes, respectivamente. Conclusões: Fatores sociais e biológicos parecem ter uma maior associação com a doença entre os casos coprevalentes, enquanto os fatores relacionados à intensidade de transmissão, como a carga infecciosa e a proximidade com o caso índice estiveram mais associados ao aparecimento da doença mais tardiamente (incidentes).

7.2 Parte 2: Incapacidades físicas após o tratamento poliquimioterápico dos pacientes multibacilares com as 12 doses fixas mensais

7.2.1 Artigo 2: Avaliação da evolução das incapacidades físicas pela hanseníase após a alta da poliquimioterapia (PQT/OMS) com 12 doses: Análise de sobrevida

Sales, A.M.¹, Campos D.P.², Hacker, M.A.¹, Nery, J.A.C.¹, Duppre, N.C.¹, Rangel, E.¹, Sarno E.N.¹, Penna, M. L. F³.

¹ Instituto Oswaldo Cruz (IOC) Laboratório de Hanseníase - FIOCRUZ – Brasil

² Instituto de Pesquisa Evandro Chagas – IPEC – FIOCRUZ - Brasil

³ Departamento de Epidemiologia, Instituto de Medicina Social (IMS) - UERJ - Brasil

Palavras – chave: hanseníase, tratamento, incapacidades físicas, análise de sobrevida

Correspondência: Anna Maria Sales, M.D., Instituto Oswaldo Cruz Laboratório de Hanseníase - FIOCRUZ – Brasil.

Av. Brasil 4365, Manguinhos, Rio de Janeiro, RJ, Brasil, CEP: 21045-900.

Telefones: (55) (21) 2562.1588, 2562.1531, fax: (55) (21) 2562.1531

e-mail: amsales@ioc.fiocruz.br.

Introdução

A hanseníase ainda constitui um importante problema de saúde pública, não só pela carga epidemiológica da doença, por sua transmissão de caráter infeccioso e apresentação clínica de evolução crônica, interrompida por quadros clínicos agudos e por vezes graves, mas principalmente, pelos danos neurológicos e conseqüentes incapacidades físicas, que podem acontecer em qualquer fase da doença, inclusive após a alta terapêutica, quando o paciente já apresenta cura bacteriológica.

A doença acomete principalmente a pele e as fibras dos nervos periféricos. A patogênese do dano neural está relacionada à presença do bacilo nas células de Schwann e em macrófagos intraneurais e ao processo inflamatório decorrente da resposta imunológica ^(1, 2). A neuropatia da hanseníase se inicia por parestesias e posteriormente, anestesia, paralisia e deformidades em olhos, membros inferiores e superiores, levando às incapacidades físicas e seqüelas irreversíveis da doença. Estudos mostraram que cerca de 20% dos pacientes com hanseníase ou após o seu tratamento podem apresentar incapacidades físicas e conseqüentemente restrições em sua vida social e psicológica ⁽³⁾. Prevenir incapacidades permanentes causadas pelo acometimento da função neural constitui uma das metas do Programa de Controle da Hanseníase, sendo o diagnóstico precoce o mais efetivo instrumento disponível.

O Brasil diagnosticou 37 610 casos novos durante o ano de 2009, sendo 21 414 multibacilares, 16.865 casos de hanseníase em mulheres, 2 669 entre crianças e 2 436 casos diagnosticados com grau 2 de incapacidade, além de 1 483 recidivas ⁽⁴⁾. A taxa de detecção de casos novos de hanseníase no Brasil apresentou tendência ascendente nas duas últimas décadas do século XX acompanhando a melhoria de acesso à atenção primária de saúde proporcionada pelo desenvolvimento do Sistema Único de Saúde ⁽⁵⁾ iniciando tendência descendente a partir de 2000 ⁽⁶⁾. A distribuição espacial da hanseníase mostra grande heterogeneidade, com agregados (*clusters*) municipais de alto risco, principalmente nas regiões norte e centro oeste, apresentando-se como uma doença concentrada em parte da população e do território nacional. O Estado do Rio de Janeiro, onde foi realizado o presente estudo, possui apenas 0,6% de sua população em *clusters* de alto risco, tendo iniciado a queda da taxa de detecção em 1994, atingindo a taxa de

12.5 por 100 000 habitantes em 2009, enquanto a taxa nacional é de 21.2 por 100 000 habitantes. ⁽⁷⁾.

A classificação da OMS para avaliação das incapacidades em graus, variando de 0 a 2 ⁽⁸⁾, tem sido utilizada por vários anos e tem provado ser uma boa base para medir a magnitude do problema. Impedir o aparecimento das incapacidades físicas em pacientes em tratamento e após a alta permanece um desafio. A prevenção das incapacidades envolve o diagnóstico precoce da hanseníase, reconhecimento e tratamento das complicações, tais como neurites e reações, identificação de pacientes com risco de desenvolver complicações secundárias, e intervenção oportuna ⁽⁹⁾.

A detecção precoce de casos novos e o tratamento com a poliquimioterapia (PQT) constituem os principais elementos para a estratégia de controle da doença, recomendados pela OMS desde 1991 ⁽¹⁰⁾. A combinação de drogas, segura e efetiva no tratamento da hanseníase, tem como principal objetivo prevenir o aparecimento de resistência medicamentosa e reduzir a probabilidade de recidiva. Em 1997, o tempo de tratamento dos pacientes multibacilares com a poliquimioterapia foi reduzido de 24 para 12 doses. Os resultados dessa mudança a longo prazo poderiam ser avaliados por meio das taxas de recidivas e pelos índices de incapacidades durante e após a PQT ^(8, 11). As taxas de recidivas após a PQT, por sua vez, apresentam-se baixas e, quando ocorrem, são tratadas com sucesso, assim, a avaliação das incapacidades físicas após o tratamento é considerado o aspecto mais importante, uma vez que elas constituem o principal problema para os pacientes, pois os impede de exercer suas atividades diárias e a presença de seqüelas mantém o estigma ligado à doença.

O objetivo deste estudo é avaliar os fatores de risco relacionados à piora das incapacidades físicas após a alta terapêutica, em pacientes tratados com PQT/OMS 12 doses.

Métodos

Este estudo foi realizado no Ambulatório Souza Araújo – Laboratório de Hanseníase da Fundação Oswaldo Cruz do Rio de Janeiro (FIOCRUZ). Foram incluídos os pacientes com diagnóstico clínico de hanseníase multibacilar, de acordo com a classificação de Ridley e Jopling (BB, BL e LL), confirmado por baciloscopia e exame histopatológico, submetidos a poliquimioterapia padronizada pela OMS com 12 doses supervisionadas, que completaram seu tratamento em até 18 meses, registrados no serviço no período de outubro de 1997 a dezembro de 2007 e que concordaram em participar do estudo. A data do fim do estudo foi estabelecida em 31 de Julho de 2010.

Os pacientes multibacilares do serviço são acompanhados em consultas anuais após a alta terapêutica, sendo submetido a exame clínico, baciloscopia de 4 sítios para determinação do índice baciloscópico e avaliação fisioterápica para definição do grau de incapacidade.

Variável desfecho:

O desfecho analisado neste estudo foi a primeira piora da incapacidade física do paciente após a alta terapêutica. A incapacidade física foi determinada pelo grau máximo de incapacidade (GI) da OMS ⁽⁸⁾, onde um grau de incapacidade é atribuído a cada olho, mão e pé e o grau máximo de incapacidade dessas partes é usado como indicador do status do paciente.

Categorias do GI:

0: Nenhum problema com os olhos, mãos e pés devido à hanseníase

1: Diminuição ou perda da sensibilidade nos olhos, diminuição ou perda da sensibilidade nas mãos e ou pés.

2: Olhos: lagoftalmo e/ou ectrópio; triquíase; opacidade corneana central; acuidade visual menor que 0,1.

Mãos: lesões tróficas e/ou lesões traumáticas; garras; reabsorção; mão caída;

Pés: lesões tróficas e/ou traumáticas; garras; reabsorção; pé caído; contratura do tornozelo;

Quando o paciente já apresenta incapacidade física, a piora do quadro, nem sempre consegue ser evidenciada pelo grau de incapacidade máxima. Nos pacientes que terminaram o tratamento com incapacidade física (GI= 1 ou 2) foi utilizado também o índice de incapacidade de Bechelli (1971) onde cada

incapacidade é computada individualmente, sendo uma melhor opção para avaliação da severidade e das mudanças nas deficiências, variando de no mínimo 0,17 (= 1/6) com perda de sensibilidade (grau 1) em apenas 1 dos 6 sítios avaliados até 9 (= 54/6) com a presença de todas as incapacidades avaliadas em todos os 6 sítios ⁽¹²⁾.

Variáveis de exposição:

As variáveis sociodemográficas estudadas foram idade (variável contínua), sexo e escolaridade (categorizada em < 8, 8-10 e ≥ 11 anos de estudo). As variáveis clínicas estudadas foram: forma clínica da hanseníase (BB, BL e LL), número de lesões cutâneas presentes no início do tratamento (categorizada em até 15 lesões e mais de 15 lesões), edema e cianose de extremidades no diagnóstico (sim/não), índice baciloscópio inicial (IB) (variável contínua) e grau de incapacidade física inicial (categorizado em 0: sem nenhuma alteração, 1: alteração de sensibilidade e 2: presença de deformidades visíveis). As variáveis relativas aos episódios reacionais foram: presença de episódios reacionais (sim/não) e classificação dos tipos de episódios reacionais: Reação Reversa (RR), Eritema Nodoso Hansênico (ENH) e Neurite, todos dicotomizados em sim ou não.

Foi avaliado o tempo entre a alta da poliquimioterapia e a data de detecção da primeira piora da incapacidade física (evento) apresentada pelo paciente ou a data da última consulta para os pacientes que não apresentaram piora até o final do estudo. A data de ocorrência do evento foi considerada como sendo o meio do período entre a data da avaliação anterior e a data de diagnóstico do evento. Foram censurados os pacientes que chegaram ao fim do estudo sem piora da incapacidade, ou tiveram perda do acompanhamento (seja devido a óbito, transferência ou não retorno às consultas anuais).

Análise estatística

Foi realizada análise de sobrevida mediante curvas de sobrevida e medidas sumárias pelo método de Kaplan-Meier (KM). O uso do decil superior (P90), no lugar da mediana do tempo de sobrevida foi necessário pela baixa taxa de piora da incapacidade após a alta terapêutica ocorrida durante o estudo, em alguns estratos. As diferenças nas curvas de sobrevida das variáveis analisadas foram avaliadas pelo teste de Log-rank.

Para as análises multivariadas foi utilizado o modelo de risco proporcionais de Cox para estimação da hazard ratio (HR) com intervalos de 95% de confiança (IC

95%). As variáveis foram organizadas em grupos e avaliadas de forma hierárquica, a saber: características sócio-demográficas (modelo 1), características clínicas relativas à hanseníase (modelo 2) e características relativas aos episódios reacionais (modelo 3). Na construção de cada modelo em separado, as variáveis foram inseridas em bloco e as que não apresentaram efeito estatisticamente significativo na sobrevida ($p < 0,05$) foram retiradas uma a uma. Após retirar as variáveis que não alcançaram significância estatística no modelo 1, as variáveis clínicas foram acrescentadas (modelo 2), sendo esse processo mantido até a inclusão do último grupo de variáveis relativas aos episódios reacionais (modelo 3), sempre incluindo no novo modelo as variáveis previamente selecionadas do modelo anterior. As variáveis sexo e idade foram mantidas independentes da significância estatística, por apresentarem relevância epidemiológica e por se constituírem freqüentemente em variáveis de confundimento. Para seleção do modelo ajustado foram utilizados os testes de Wald e razão de verossimilhança. Os testes estatísticos foram considerados significativos ao nível de 5%.

A proporcionalidade do risco de cada variável - ou seja, se a variável é tempo-dependente - foi avaliada pelo gráfico de resíduos padronizados de Schoenfeld. As análises estatísticas foram realizadas no programa estatístico R versão 2.6.2. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Fiocruz, número 581/10

Resultados

Foram avaliados 368 pacientes multibacilares, que completaram o tratamento padrão da OMS, com 12 doses supervisionadas no serviço. Durante o acompanhamento, 103 pacientes apresentaram piora de sua incapacidade física após a alta terapêutica. Foram censurados 7 pacientes que foram a óbito, 5 que foram transferidos para outros serviços de saúde, 73 que não retornaram para consultas anuais e 180 pacientes que chegaram ao fim do estudo sem apresentar piora da incapacidade física.

O período total de observação para os 368 pacientes foi de 1.570 pessoas-ano, com uma média de 4,3 anos de observação por paciente.

Dos pacientes incluídos no estudo, 73% eram do sexo masculino, 22,3% eram da forma BB, 33,4% da forma BL e 44,3% da forma LL. No início do tratamento da doença, a média da idade foi de 37,5 anos ($\pm 16,2$) variando de 5 a 76 anos. A média do IB no início da PQT foi de 2,7 cruces ($\pm 1,4$), variando de 0,16 a 5,33, e a do IB ao fim do tratamento foi de 1,9 cruces ($\pm 1,5$), variando de 0 a 5,00. No início do tratamento, 221 (60,1%) pacientes apresentavam GI= 0, 104 (28,2%) pacientes apresentavam GI= 1 e 43 (11,7%) apresentavam GI= 2. No momento da alta, 224 (60,9%) pacientes apresentavam GI= 0, 110 (29,9%) GI= 1 e 34 (9,2%) GI= 2. A tabela 1 apresenta a distribuição da freqüência das variáveis estudadas.

Quando o paciente já apresentava incapacidade física na alta, a piora da incapacidade (evento) foi avaliada pelo índice de incapacidade, 58 pacientes (15,8%) pioraram o grau e também o índice de incapacidade após a alta e 45 (12,2%) pioraram somente o índice de incapacidade. Dentre estes, no momento da primeira piora da incapacidade (evento), 67 pacientes (18,2%) apresentavam GI= 1 e 36 (9,8%) apresentavam GI= 2. O índice de incapacidade no momento do evento variou de 0,17 a 3,33, com média de 0,59 (DP $\pm 0,61$).

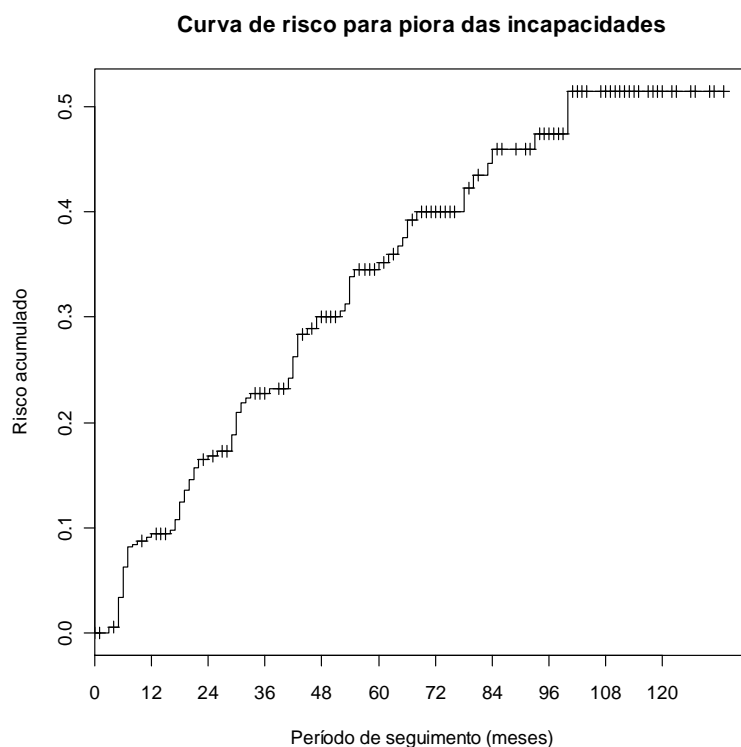
Entre os 221 pacientes que iniciaram o tratamento com grau de incapacidade igual a zero observou-se que 197 (89,2%) mantiveram-se sem incapacidade ao final do tratamento e 24 pacientes (10,8%) desenvolveram alguma incapacidade durante o tratamento. Avaliando-se a evolução dos pacientes que iniciaram o tratamento com presença de incapacidade (grau 1 ou 2), 18,4% melhoraram e 81,6% mantiveram alguma incapacidade. Observou-se que 21,2% dos que tinham grau 1

tiveram alta da PQT com grau 0, 74,0% mantiveram o grau 1 e 4,8% passaram para grau 2. Dos que apresentavam grau 2, 11,7% passaram para grau 0, 20,9% para grau 1 e 67,4% mantiveram o GI=2. Dos pacientes que iniciaram o tratamento com GI=0, nenhum evoluiu para GI=2.

A taxa de incidência da piora de incapacidade após a alta para todos os pacientes foi de 6,5 por 100 pessoas-ano. Entre os pacientes que finalizaram o tratamento sem incapacidade física (grau 0), a taxa de incidência de aparecimento de incapacidade física durante todo o seguimento pós alta foi de 4,6 por 100 pessoas-ano. Entre os que terminaram o tratamento com grau 1 e 2, a taxa de incidência de piora após a alta foi de 10,1 por 100 pessoas-ano.

Ao final do período de observação, 40% dos pacientes apresentaram piora da incapacidade física após a alta terapêutica (figura KM). Uma vez que a maioria dos pacientes não tinha apresentado piora da incapacidade ao final do estudo, não foi possível estimar o tempo mediano até a sua ocorrência. A curva de sobrevida mostra que 9% dos pacientes haviam apresentado piora das incapacidades 1 ano após a alta terapêutica e 30% após 5 anos (figura 1).

Figura 1: Gráfico da curva de risco cumulativo de piora da incapacidade física dos pacientes multibacilares tratados com 12 doses de PQT/OMS, após a alta.



Os resultados da análise sobrevida de Kaplan-Meyer são apresentados na tabela 1. Os homens apresentaram piora da incapacidade em tempo mais curto que as mulheres. A maioria dos pacientes encontrava-se na faixa de mais de 40 anos e foi este grupo que também apresentou menor tempo para piora da incapacidade, porém, assim como para o sexo, as diferenças no tempo até a piora de acordo com a idade não apresentaram significância estatística. Com relação à forma clínica da hanseníase, os pacientes BL apresentaram piora da incapacidade física em menor tempo quando comparados aos pacientes com as formas BB e LL, também sem significância estatística. Os pacientes que apresentaram cianose de extremidades, assim como aqueles com maior número de lesões cutâneas (>15 lesões) apresentaram piora significativa ($p < 0,05$) das incapacidades físicas em menor tempo em comparação com os que não tinham cianose e com menos de 15 lesões cutâneas. Os pacientes que começaram o tratamento com alguma incapacidade (grau 1 e 2) apresentaram piora dessas incapacidades em menor tempo do que os que tinham grau 0 ($p < 0,001$). Os pacientes que apresentaram episódios reacionais também apresentaram menor tempo até a piora de incapacidade ($p < 0,03$). Entre os

tipos de reação, os pacientes com reação reversa e aqueles com neurite, apresentaram piora das incapacidades físicas em menor tempo do que os pacientes que não apresentaram esses episódios, com diferenças estatisticamente significativas.

A tabela 2 apresenta os resultados da análise pelo modelo de Cox. A análise bivariada identificou as seguintes variáveis associadas significativamente à piora da incapacidade após a alta terapêutica: número de lesões cutâneas, cianose, incapacidade no diagnóstico e quadros reacionais. Os pacientes que no diagnóstico tinham mais de 15 lesões pelo corpo apresentaram o dobro do risco daqueles com 15 ou menos lesões cutâneas. Os pacientes com cianose de extremidades apresentaram um aumento no risco de 72% em relação aqueles sem cianose em mãos e pés. A presença de alguma incapacidade física instalada no diagnóstico também foi associado a piora da incapacidade, sendo que pacientes com GI= 1 apresentaram risco 2 vezes maior (HR: 2,04; IC95% 1,32 – 3,14) e com GI= 2 o um risco 2,8 vezes maior (HR 2,80; IC95% 1,66 – 4,74), em relação aos pacientes que iniciaram o tratamento sem nenhuma incapacidade. A presença de quadros reacionais durante o acompanhamento também se mostrou associada com a piora da incapacidade física, com risco 1,94 (IC95%1,22 – 3,12) maior quando comparado aqueles sem reação. Quando se analisou por tipo de quadro reacional apresentado observou-se que em pacientes que desenvolveram reação reversa a Hazard Ratio (HR) foi de 1,55 (IC95%1,04 – 2,31) e para aqueles que apresentaram neurite a HR foi de 1,90 (IC95%1,28 – 2,84).

No modelo somente com as variáveis socioeconômicas (modelo 1), sexo, idade e escolaridade não se mostraram associadas com a piora da incapacidade após a alta. Ainda assim, pela relevância epidemiológica, sexo e idade foram mantidas nos modelos subseqüentes. Entre as variáveis clínicas incluídas no modelo 2, mostraram-se significativamente associadas a piora da incapacidade física após a alta, o grau de incapacidade física inicial e o número de lesões cutâneas. Os pacientes com GI= 1 e GI= 2 apresentaram um risco 1,82 e 2,77, respectivamente maior que os sem incapacidade no início do tratamento. Os pacientes que no início do tratamento tinham 15 ou mais lesões cutâneas apresentaram um risco 2,06 maior do que aqueles com menos de 15 lesões cutâneas. A presença de edema e de cianose das extremidades perdeu a significância quando ajustada para as demais variáveis. No modelo 3, com a

inclusão das variáveis relativas aos episódios reacionais, o grau de incapacidade inicial e o número de lesões cutâneas se mantiveram associados a piora da incapacidade., Entre as variáveis relativas aos episódios reacionais, as associações entre reação e o tipo reação reversa perderam a significância estatística quando ajustadas para as outras variáveis. Os pacientes com neurite apresentam um aumento significativo de 65% no risco de piora de incapacidades após a alta (Tabela 2).

De acordo com a análise dos resíduos de Schoenfeld, o risco de todas as variáveis analisadas foi constante no tempo.

Tabela 1: Distribuição da frequência e análise de sobrevida de Kaplan-Meier para piora da incapacidade física após a alta terapêutica.

	Variáveis	Categorias	N (%)	Eventos	Kaplan Meier Percentil 90 (meses)	IC 95%	Logrank p valor
Sócio demográficas	Sexo	Fem	103 (28%)	24	22	7 – 47	0,278
		Masc	265 (72%)	79	16	7 – 20	
	Idade	0 a 15	14 (3,8)	1	NA	NA	0,237
		16 a 29	135 (36,7)	34	12	20 – 32	
		30 a 39	70 (19)	22	17	6 – 37	
		≥ 40	149 (40,5)	46	7	6 – 19	
	Escolaridade	≥ 11	47 (12,8)	10	29	6 – 54	0,656
		8 a 10	73 (19,8)	22	7	5 – 31	
		< 8	248 (67,4)	71	17	7 – 21	
Características clínicas da hanseníase	Forma Clínica	BB	82 (22,3)	22	22	7 – 43	0,386
		BL	123 (33,4)	40	7	6 – 21	
		LL	163 (44,3)	41	18	8 – 29	
	IB Inicial	≤ 3	184 (50)	53	18	7 – 30	0,752
		> 3	184 (50)	50	17	6 – 21	
	GI inicial	0	221 (60,1)	46	21	17 – 42	0,000
		1	104 (28,2)	37	7	6 – 29	
		2	43 (11,7)	20	6	5 – 20	
	Cianose	ausente	163 (44,3)	35	21	9 – 31	0,008
		presente	205 (55,7)	68	11	6 – 19	
	Edema	ausente	176 (47,8)	47	17	7 – 30	0,518
		presente	192 (52,2)	56	17	6 – 21	
	Lesões cutâneas	≤ 15	72 (19,6)	12	30	17 – NA	0,020
		> 15	294 (79,9)	89	16	7 – 20	
	Episódios Reacionais	Quadro reacional	não	72 (19,6)	11	29	18 – NA
sim			296 (80,4)	92	11	6 – 20	
RR		não	259 (70,4)	63	18	12 – 29	0,028
		sim	109 (29,6)	40	7	6 – 22	
ENH		não	187 (50,8)	51	17	7 – 26	0,971
		sim	181 (49,2)	52	17	6 – 24	
Neurite		não	209 (56,8)	39	20	9 – 30	0,001
		sim	159 (43,2)	64	7	6 – 19	

NA: limite não alcançado

Tabela 2: Risco para piora da incapacidade após a alta terapêutica (HR) e Intervalos de confiança de 95% do Modelo de Cox, pelas variáveis analisadas.

Variáveis	Bivariada		Modelo1		Modelo 2		Modelo 3	
	HR	IC 95%	HR	IC 95%	HR	IC 95%	HR	IC 95%
Sócio demográficas								
Sexo								
fem	1		1		1		1	
masc	1,29	0,81 - 2,03	1,28	0,81 - 2,02	1,08	0,67 - 1,72	1,11	0,69 - 1,76
Idade (contínua)	1,01	0,99 - 1,02	1,01	0,99 - 1,02	1,00	0,99 - 1,01	1,00	0,99 - 1,02
Escolaridade (anos estudo)								
≥ 11	1							
8 a 10	1,40	0,66 - 2,96						
< 8	1,32	0,68 - 2,56						
Diagnóstico								
BB	1							
BL	1,37	0,81 - 2,30						
LL	1,06	0,63 - 1,79						
Características clínicas da Hanseníase								
Número de lesões cutâneas								
até 15	1				1		1	
mais de 15	2,01	1,10 - 3,68			2,06	1,12 - 3,78	1,97	1,07 - 3,63
Edema								
não	1							
sim	1,13	0,77 - 1,67						
Cianose								
não	1							
sim	1,72	1,14 - 2,59						
Índice baciloscópico inicial (contínua)	1,02	0,89 - 1,17						
GI inicial								
0	1				1		1	
1	2,03	1,32 - 3,14			1,82	1,16 - 2,86	1,61	1,02 - 2,56
2	2,8	1,65 - 4,74			2,77	1,60 - 4,77	2,37	1,35 - 4,16
Presença de reação								
não	1							
sim	1,96	1,05 - 3,66						
Episódios reacionais								
RR								
não	1							
sim	1,55	1,04 - 2,31						
ENH								
não	1							
sim	0,99	0,67 - 1,46						
Neurite								
não	1						1	
sim	1,90	1,28 - 2,84					1,65	1,08 - 2,52
saídas dos modelos								
LR (loglik)				-545.74		-535.54		-532.71
d. f.				1		3		1
n				366		366		366
p-valor				0.061		0.000		0.017

LR= teste da função da razão de verossimilhança

Discussão

A duração do tratamento poliquimioterápico da hanseníase é considerado o único critério de cura para a doença, pelo pressuposto de que o tratamento por 12 meses será suficiente para induzir a cura bacteriológica ⁽¹¹⁾. No entanto, somente a cura bacteriológica não é suficiente, uma vez que as incapacidades físicas que levam às deformidades acontecem também após a alta terapêutica. Neste estudo, avaliamos a evolução do grau de incapacidade física após alta, como uma forma de avaliação do resultado do esquema terapêutico de 12 doses da OMS.

A neuropatia piorou em 40% dos pacientes durante o período de 10 anos após a alta do tratamento poliquimioterápico com as 12 doses preconizadas pela OMS para o tratamento dos pacientes multibacilares. Esta piora foi associada ao grau de incapacidade e ao número de lesões cutâneas no início do tratamento e também à presença de neurite durante o acompanhamento. Assim, a piora da neuropatia da hanseníase após o tratamento específico está relacionada basicamente ao diagnóstico tardio, à extensão da doença e à presença de quadro reacional de neurite.

Em nosso estudo, a carga bacilar inicial dos pacientes expressa pelo índice baciloscópico não se mostrou associada à piora do grau de incapacidade dos pacientes. Embora nas análises apresentadas esta variável tenha sido tratada como variável contínua, esforços foram realizados para testar tal associação, uma vez que a carga bacilar também indicaria extensão da doença. Para isso, o índice baciloscópico foi testado como variável categorizada (dados não mostrados) em 2 classes (maior e menor que 3) e em 3 classes (até 1,5, de 1,5 a 3 e maior que 3). Em nenhuma delas o IB inicial esteve associado a piora da incapacidade após a alta. Nossos dados estão de acordo com Sharma *et al.* (1996) que avaliou somente pacientes multibacilares, tratados até a negativação da baciloscopia, com um tempo médio de acompanhamento de 4,69 anos de observação por paciente, cujo tipo de hanseníase e o índice baciloscópico não afetaram a incidência, progressão ou regressão da disfunção neural ⁽¹³⁾.

Com relação ao número de lesões cutâneas, pacientes que no início do tratamento apresentavam mais de 15 lesões cutâneas apresentaram o dobro do risco para a piora da incapacidade após a alta, independente dos demais fatores. Este achado está de acordo com o estudo de Van Brakel *et al.* (1994), com

pacientes PB e MB, com tempo médio de seguimento de 21 meses, que avaliou fatores de risco para incapacidades após início do tratamento, utilizando regressão de Cox e não mostrou associação com o sexo, idade no diagnóstico, anti PGL-1, ou índice baciloscópico, nem com o esquema terapêutico adotado (PQT vs monoterapia com dapsona), sendo que a variável que se caracterizou como fator de risco foi a extensão da doença, caracterizada por mais de 10 lesões cutâneas, 3 ou mais nervos acometidos e mais de 2 áreas do corpo envolvidas.⁽¹⁴⁾ O estudo de Smith *et al.* (2009), com pacientes MB sem dano neurológico no momento do diagnóstico, mostrou que pacientes com mais de 10 lesões apresentavam um aumento do risco de 54% para novas lesões neurológicas durante e após o tratamento, porém sem significância estatística⁽¹⁵⁾.

O grau de incapacidade no momento do diagnóstico foi um importante fator de risco para a piora neurológica após o tratamento, sendo que os pacientes que no diagnóstico tinham GI= 2 apresentaram um risco 2,37 vezes maior do que aqueles sem incapacidades. Vários estudos avaliando os danos neurológicos pela hanseníase durante e após o tratamento com o uso da poliquimioterapia mostraram que o grau de incapacidade na admissão do paciente foi o principal fator de risco para o desenvolvimento de incapacidades físicas, assim como principal variável preditora da evolução do grau de incapacidade⁽¹⁵⁻²⁰⁾. Um estudo conduzido por Reed *et al.* (1997) incluindo apenas pacientes MB, tratados com o esquema anterior da OMS /24 doses, mostraram que quando o efeito da idade, sexo, grau de incapacidade no diagnóstico e classificação clínica foram analisados, somente o grau de incapacidade inicial igual a 1 (OR= 1,87, IC 95%: 1,06 – 3,32) e igual a 2 (OR= 1,98, IC 95%: 1,15 – 3,40) se mantiveram como fatores de risco independentes para piora da incapacidade após 2 anos da alta do tratamento⁽²¹⁾.

Na análise bivariada, as variáveis: presença de episódios reacionais; reação reversa e neurite foram fatores de risco para piora das incapacidades, no entanto quando o modelo foi ajustado para outras co-variáveis, somente a neurite permaneceu como fator de risco, sendo que os pacientes que apresentaram neurite tiveram um aumento do risco de 60% para o dano neurológico após a alta do tratamento. Em estudo sobre fatores de risco, Saunderson *et al.* (2000), identificaram que para qualquer neuropatia, considerada qualquer disfunção neural, a idade, atraso no diagnóstico, espessamento de nervos no diagnóstico e RR foram fatores de risco. Quando avaliaram a neuropatia crônica ou recorrente, a

classificação clínica, dano neurológico no momento do diagnóstico, RR e ENH caracterizaram-se fatores de risco. Porém quando o desfecho foi um prognóstico reservado (mudança do grau de incapacidade) no quinto ano após a alta, o dano neurológico no diagnóstico e a neuropatia crônica ou recorrente foram considerados fatores de risco e neste último desfecho, a RR e o ENH também foram avaliados e não mostraram associação significativa ⁽²²⁾.

O que este estudo aponta é uma ausência de associação da piora da incapacidade física com os quadros reacionais tipo RR e ENH entre pacientes de um centro de referência, ou seja, pacientes tratados por especialistas e com acesso à corticoterapia, que apresenta efeito dramático na regressão do quadro imunoinflamatório. Estes resultados sugerem que a associação da RR e ENH à piora das incapacidades é dependente da ausência de manejo clínico adequado. A neurite, apesar de também ser tratada com corticóide, mostrou ser fator de risco, provavelmente pelo processo inflamatório que ocorre diretamente no nervo e pelo diagnóstico ser um pouco mais tardio, pois as lesões cutâneas da RR e ENH levam o paciente a procurar tratamento mais precocemente do que com a neurite, na qual a busca pelo auxílio médico depende da intensidade da dor. Além disso, o diagnóstico de neurite também é mais difícil para os profissionais da saúde do que o diagnóstico de RR ou de ENH, principalmente pelo diagnóstico diferencial com a dor neuropática.

No presente estudo o sexo, assim como em outros estudos, ^(15, 23) não foi fator de risco para uma piora da incapacidade física. Nos estudos de Smith *et al.* (2009) e Croft *et al.* (2000), ambos utilizando modelagem de Cox e com 2 anos de seguimento, o sexo não mostrou associação com dano neurológico ^(15, 24).

A idade dos pacientes no momento do diagnóstico também não foi um fator de risco para a piora da incapacidade dos nossos pacientes. Com relação à idade, os resultados apresentados pela literatura são divergentes, pois alguns estudos ^(15, 16) mostraram que pacientes com idade acima de 40 anos apresentaram maior risco para novas incapacidades, o que não foi observado em outros estudos ^(23, 24).

A presença de incapacidades físicas no momento do diagnóstico se mantém em proporções elevadas, principalmente entre os pacientes multibacilares. Nossos achados de 40% dos pacientes com algum grau de incapacidade física no momento do diagnóstico (28,3% com grau 1 e 11,7% com grau 2) são semelhantes a outros estudos: Tailândia (34%) ⁽²⁵⁾, Malawi (34%) ⁽²⁶⁾. Um estudo realizado no Nepal, no

qual apenas pacientes MB foram avaliados, mostrou que 56% apresentavam incapacidade no diagnóstico ⁽²¹⁾. Em outras coortes os pacientes MB também apresentaram alta prevalência de incapacidade na admissão: AMFES, na Etiópia, 55% ⁽²⁷⁾, BANDS, em Bangladesh, 45,7% ⁽²⁸⁾ e INFIR, na Índia onde foram estudados apenas pacientes MB, 50,5% apresentavam GI 1 e GI 2 ⁽²⁹⁾. Uma coorte retrospectiva para avaliação das incapacidades da hanseníase realizado no Brasil mostrou que no momento da entrada no estudo, 36,8% apresentavam algum grau de incapacidade, sendo 18,8% com grau 1 e 18,0% com grau 2, porém este estudo incluiu tanto pacientes com as formas PB (73,6%) como MB ⁽¹⁹⁾.

Avaliando-se os pacientes durante o tratamento poliquimioterápico com as 12 doses, o risco de apresentar incapacidade física ao final de 1 ano, foi de 9%. Nossos achados são semelhantes aos estudos que avaliaram o risco de desenvolver incapacidades físicas em pacientes tratados com 24 doses de PQT, que incluiu apenas pacientes MB, mostrando uma incidência acumulada de 10% para novas incapacidades durante os dois anos de tratamento ⁽²¹⁾. Outro estudo já mostrou um risco mais elevado de 21% nos 2 anos de tratamento para pacientes MB ⁽³⁰⁾. Com relação ao comportamento das incapacidades físicas durante o tratamento com a PQT, os pacientes sem incapacidades no diagnóstico apresentaram uma melhor evolução ao final do tratamento. Entre os pacientes que não apresentavam nenhuma incapacidade no diagnóstico (GI= 0), 89,1% mantiveram-se sem incapacidades ao final do tratamento. Nosso achado foi semelhante a outros estudos que avaliaram a dinâmica das incapacidades durante o tratamento e após a alta e encontraram que 79% dos pacientes MB sem dano neurológico no diagnóstico melhoraram durante o tratamento e 84% continuaram sem alteração após 60 meses de seguimento respectivamente ^(18, 30).

Embora sejam escassos na literatura estudos avaliando os resultados do tratamento com 12 doses de PQT e principalmente aqueles que avaliam as incapacidades físicas após a alta, recentemente um estudo comparativo incluindo pacientes tratados com 24 e 12 doses de PQT não mostrou piora da incapacidade na alta ou após a alta em função do esquema terapêutico ⁽³¹⁾. Estes achados devem ser interpretados com cuidado, pois os autores utilizaram uma amostra pequena de pacientes (30 tratados com 12 doses e 30 tratados com 24 doses) tornando o poder do estudo de detectar diferenças entre os dois tratamentos, extremamente baixo.

Este é o primeiro estudo prospectivo, com o objetivo de avaliar os resultados do esquema terapêutico da PQT com 12 doses, preconizado pela OMS para pacientes multibacilares, com foco na avaliação da piora das incapacidades físicas após a alta. Até o momento este é o estudo com maior número de pacientes e com maior tempo de seguimento. Por ser realizado em Centro de Referência, onde os critérios de avaliação, diagnóstico e tratamento seguem protocolos operacionais sistematizados, a validade interna, ou seja, a comparabilidade entre diversos grupos de pacientes é mantida. Por exemplo, a avaliação do grau de incapacidade foi realizada pelo mesmo profissional desde 1993.

Entretanto nosso serviço de atendimento aos pacientes faz parte de um Centro de Referência para hanseníase, onde, em geral os pacientes referidos são clinicamente mais graves, com diagnósticos mais difíceis, o que leva nossos dados apresentarem problemas de generalização em relação à população de pacientes com hanseníase da qual eles fazem parte. A limitação gerada por este fato é da não generalização dos dados de prevalência de incapacidades físicas e gravidade dos quadros clínicos.

As perdas de seguimento, inerentes aos estudos de coorte, ocorreram de forma homogênea em relação à maioria das variáveis estudadas. As características dos pacientes que foram perdidos durante o seguimento se encontram na tabela no Apêndice D. A validade de seguimento não fica comprometida, uma vez que o risco dessas perdas não está associado ao desfecho em estudo, pois os pacientes, que por ventura, viessem a apresentar piora das incapacidades, retornariam ao serviço para avaliação.

Importa salientar que nosso achado, corroborado por outros estudos, de que a extensão da doença e a presença de incapacidade no diagnóstico, variáveis associadas ao diagnóstico tardio, estão associadas à piora de incapacidade após a alta medicamentosa, torna pouco comparável diferentes populações de pacientes quanto à proporção de piora após o diagnóstico, já que o acesso e a oportunidade do diagnóstico são dependentes de cada contexto.

As incapacidades físicas ainda são freqüentes, tanto no diagnóstico, quanto após a alta do paciente. Outras considerações são necessárias tanto para prevenir as incapacidades como para intervir na evolução daquelas já instaladas. O diagnóstico e tratamento precoces tanto da doença, como dos quadros de reacionais que apresentam acometimento neural continuam a ser os principais meios de

prevenção das incapacidades físicas. Uma melhor educação em saúde, com orientação à população em geral e aos pacientes sobre os sinais e sintomas do acometimento neural. Esta não deve ser subestimada principalmente em relação ao diagnóstico precoce da doença para prevenção das incapacidades e da evolução dessas para as deformidades.

O desenvolvimento de estudos terapêuticos com foco na redução do desenvolvimento de incapacidade após o diagnóstico e a alta medicamentosa é importante, devendo-se garantir a qualidade técnica de tais estudos através de amostragem adequada, acompanhamento suficiente e alocação aleatória nos diferentes grupos terapêuticos.

Referências Bibliográficas

1. Job CK, Path FRC. Nerve damage in leprosy. *IntJLep Other Mycobact Dis.* 1989;57:532-9.
2. Scollard DM, Adams LB, Gillis TP, Krahenbuhl JL, Truman RW, Williams DL. The continuing challenges of leprosy. *Clinical microbiology reviews.* 2006 Apr;19(2):338-81.
3. Deepak S. Answering the rehabilitation needs of leprosy-affected persons in integrated setting through primary health care services and community-based rehabilitation. *Indian journal of leprosy.* 2003;75(2):127-42.
4. WHO. Global Leprosy Situation, World Health Organization. Genève: World Health Organization 2010:337-48.
5. Penna MLF, Oliveira MLW, Carmo EH, Penna GO, Temporão JG. Influência do aumento do acesso à atenção básica no comportamento da taxa de detecção de hanseníase de 1980 a 2006
The influence of increased access to basic healthcare on the trends in Hansen's disease detection rate in Brazil from 1980 to 2006. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2008;41(supl.2):6-10.
6. Penna ML, de Oliveira ML, Penna GO. The epidemiological behaviour of leprosy in Brazil. *Leprosy review.* 2009 Sep;80(3):332-44.
7. Penna ML, Grossi MAF, Rocha MCN, Penna GO. Comportamento epidemiológico da hanseníase no Brasil. Brasília: Saúde Brasil 2009. Ministério da Saúde 2011.
8. WHO. Expert Committee on Leprosy. *Seventh Report.* Genève: World Health Organization .Technical Report Series 874 1998.
9. WHO. Leprosy (Hansen disease), Report by the Secretariat. Genève: World Health Organization 2010.
10. WHO. Elimination of leprosy: Resolution of the 44th World Health Assembly. Geneva: World Health Organization 1991.
11. ILEP. Guidelines for the introduction of new MDT regimens for the treatment of leprosy. Technical Bulletin. 1998.
12. Bechelli LM, Dominguez M. Disability index for leprosy patients. *Bulletin of the World Health Organization.* 1971;44(5):709-13.
13. Sharma P, Kar H, Beena K, Kaur H, Narayan R. Disabilities in multibacillary leprosy patients: before, during and after multidrug therapy. *Indian J Leprol.* 1996;68(2):127-41.
14. Van Brakel WH, Khawas IB. Nerve damage in leprosy: an epidemiological and clinical study of 396 patients in west Nepal--Part 1. Definitions, methods and frequencies. *Leprosy review.* 1994 Sep;65(3):204-21.
15. Smith WC, Nicholls PG, Das L, Barkataki P, Suneetha S, Suneetha L, et al. Predicting neuropathy and reactions in leprosy at diagnosis and before incident events--results from the INFIR cohort study. *PLoS neglected tropical diseases.* 2009;3(8):e500.
16. Selvaraj G, Prabakar N, Muliyl J, Martin G. Incidence of disabilities among multi-bacillary cases after initiation of multidrug therapy and factors associated with the risk of developing disabilities. *Indian journal of leprosy.* 1998;70:11S-21S.
17. Meima A, Gupte MD, van Oortmarssen GJ, Habbema JD. SIMLEP: a simulation model for leprosy transmission and control. *Int J Lepr Other Mycobact Dis.* 1999 Sep;67(3):215-36.
18. Richardus JH, Nicholls PG, Croft RP, Withington SG, Smith WC. Incidence of acute nerve function impairment and reactions in leprosy: a prospective cohort analysis after 5 years of follow-up. *International journal of epidemiology.* 2004 Apr;33(2):337-43.
19. Gonçalves SD, Sampaio RF, Antunes CMF. Fatores preditivos de incapacidades em pacientes com hanseníase. *Rev Saude Publica.* 2009;43(2):267-74.
20. Croft RP, Nicholls PG, Steyerberg EW, Richardus JH, Cairns W, Smith S. A clinical prediction rule for nerve-function impairment in leprosy patients. *Lancet.* 2000 May 6;355(9215):1603-6.

21. Reed NK, van Brakel WH, Reed DS. Progress of impairment scores following commencement of chemotherapy in multibacillary leprosy patients. *Int J Lepr Other Mycobact Dis.* 1997 Sep;65(3):328-36.
22. Saunderson P. The epidemiology of reactions and nerve damage. *Leprosy review.* 2000 Dec;71 Suppl:S106-10.
23. Schuring RP, Richardus JH, Steyerberg EW, Pahan D, Faber WR, Oskam L. Preventing nerve function impairment in leprosy: validation and updating of a prediction rule. *PLoS neglected tropical diseases.* 2008;2(8):e283.
24. Croft RP, Nicholls PG, Richardus JH, Smith WC. Incidence rates of acute nerve function impairment in leprosy: a prospective cohort analysis after 24 months (The Bangladesh Acute Nerve Damage Study). *Leprosy review.* 2000 Mar;71(1):18-33.
25. Schreuder PA. The occurrence of reactions and impairments in leprosy: experience in the leprosy control program of three provinces in northeastern Thailand, 1987-1995 [correction of 1978-1995]. I. Overview of the study. *Int J Lepr Other Mycobact Dis.* 1998 Jun;66(2):149-58.
26. Ponnighaus JM, Boerrigter G. Are 18 doses of WHO/MDT sufficient for multibacillary leprosy; results of a trial in Malawi. *Int J Lepr Other Mycobact Dis.* 1995 Mar;63(1):1-7.
27. de Rijk AJ, Gabre S, Byass P, Berhanu T. Field evaluation of WHO-MDT of fixed duration at ALERT, Ethiopia: the AMFES project--I. MDT course completion, case-holding and another score for disability grading. *Leprosy review.* 1994 Dec;65(4):305-19.
28. Croft RP, Richardus JH, Nicholls PG, Smith WC. Nerve function impairment in leprosy: design, methodology, and intake status of a prospective cohort study of 2664 new leprosy cases in Bangladesh (The Bangladesh Acute Nerve Damage Study). *Leprosy review.* 1999;70:140-59.
29. van Brakel WH, Nicholls PG, Das L, Barkataki P, Suneetha SK, Jadhav RS, et al. The INFIR Cohort Study: investigating prediction, detection and pathogenesis of neuropathy and reactions in leprosy. Methods and baseline results of a cohort of multibacillary leprosy patients in north India. *Leprosy review.* 2005 Mar;76(1):14-34.
30. Meima A, Saunderson PR, Gebre S, Desta K, Habbema JD. Dynamics of impairment during and after treatment: the AMFES cohort. *Leprosy review.* 2001 Jun;72(2):158-70.
31. Escarabel CM, Alvarez RRA, Carvalho GA, Moreira D. Estudo comparativo do índice de incapacidades em pacientes tratados com 24 e 12 doses de poliquimioterapia padrão - OMS, pacientes atendidos no plano piloto de Brasília - DF
Comparative study of the disability grade in treated patients with 12 and 24 doses of multidrugtherapy/WHO: patients attended in Brasília - DF. *Hansen int.* 2007;32(2):163-74.

8 CONCLUSÕES

O controle da hanseníase tem passado por várias mudanças, ao longo do tempo, em relação às metas, definições, indicadores, taxas, porém duas estratégias estão sempre presentes, a detecção precoce dos casos e o tratamento poliquimioterápico, ambos objetivando a quebra da cadeia de transmissão da infecção.

A detecção precoce dos casos, além de teoricamente intervir na transmissão da doença, tem a função de no nível do paciente, impedir a progressão da doença, diminuindo a chance das complicações e seqüelas da hanseníase.

Por outro lado, o impacto dessas mesmas ações no controle permanece incerto. Não existe controle através de prevenção pela imunização protetora perene, como é possível para outras doenças infecciosas. A transmissão da hanseníase ainda não está totalmente esclarecida e a determinação da população com maior risco de adoecer é necessária, para nortear intervenções efetivas.

Nestes aspectos este trabalho contribuiu para a avaliação de dois aspectos do controle da hanseníase: a detecção de casos de hanseníase através do exame de contatos e o tratamento poliquimioterápico do pacientes multibacilares após a redução do tempo de tratamento, do ponto de vista da evolução das incapacidades físicas após a alta.

O primeiro artigo mostrou que levando em consideração as características dos pacientes e de seus contatos, os fatores relacionados à carga infecciosa, estiveram mais associados ao risco de adoecer entre os contatos que estavam sadios no diagnóstico do caso índice (casos incidentes), sobrepujando os fatores sociais e biológicos, que foram mais importantes entre os casos coprevalentes ao caso índice.

Mesmo após intervenções como exame dermatológico e neurológico, tratamento tanto dos casos índices, como dos casos coprevalentes e imunoprofilaxia com a vacina BCG, existiu risco de adoecimento de contatos após o exame do caso índice. O aparecimento desses casos entre os contatos poderia ser explicado por um conjunto de fatores, tais como, um longo período de incubação da hanseníase, somado a longos períodos de exposição do contato pré tratamento do caso índice e a uma carga bacilar alta, podendo explicar o fato de que um determinado indivíduo

possa estar infectado, mas não doente, caracterizando a figura de portador, e que pode permanecer assintomático, vindo a adoecer mais tardiamente.

Assim, os contatos intradomiciliares dos casos índices multibacilares, principalmente daqueles com carga bacilar alta no diagnóstico, poderiam caracterizar um grupo no qual não só a imunoprofilaxia com a vacina BCG, mas também a quimioprofilaxia, uma vez provada sua eficácia, estaria indicada.

O artigo 2 mostrou que os pacientes multibacilares continuam a piorar de sua neuropatia após a alta terapêutica. Esta piora foi maior naqueles pacientes com doença extensa, nos pacientes que apresentaram quadro reacional de neurite e naqueles que já se apresentavam com alguma disfunção neurológica no momento do diagnóstico, sendo esta última o principal fator determinante de incapacidades futuras.

A presença de incapacidades físicas no diagnóstico se mantém elevada, porém nossos casos pertencem a um Centro de Referência onde os pacientes que são encaminhados, em geral, apresentam quadro clínico mais grave e a limitação gerada por este fato é justamente da não generalização de dados de prevalência de incapacidades físicas e gravidade dos quadros clínicos

Em resumo, os resultados dos artigos que compreendem esta tese sugerem as seguintes considerações:

Parte 1: Detecção de casos de hanseníase entre os contatos dos pacientes:

- Os contatos intradomiciliares dos pacientes com hanseníase foram os que apresentam maior risco de vir adoecer após o diagnóstico do caso índice.
- A carga bacilar foi o principal fator do caso índice relacionado ao adoecimento dos contatos
- A cicatriz BGC e a vacina recebida após o diagnóstico do caso índice contribuíram independentemente como fatores de proteção.
- O exame de contato deve ser reforçado, visando o diagnóstico precoce entre esse grupo de maior risco para adoecer.
- Os contatos intradomiciliares dos casos índices multibacilares, principalmente daqueles com carga bacilar alta no diagnóstico, poderiam caracterizar um grupo que se beneficiaria de outras intervenções, além das já realizadas.

Parte 2: Incapacidades físicas após o tratamento poliquimioterápico dos pacientes multibacilares com as 12 doses fixas mensais:

- A piora da neuropatia nos pacientes multibacilares mostrou-se associada à extensão da doença, à presença de quadros de neurite e principalmente, a presença de dano neurológico no momento do diagnóstico.
- Os resultados desse estudo em relação às incapacidades físicas após a alta do tratamento com 12 doses foram semelhantes aos relatados por outros autores com pacientes tratados com 24 doses.
- Apesar da limitação na generalização dos dados de prevalência das incapacidades físicas no diagnóstico dos pacientes, a alta prevalência encontrada nesse estudo não deve ser esquecida, pois esse indicador reflete a precocidade do diagnóstico, ação esta de grande importância para o controle da doença.
- O diagnóstico e tratamento precoces tanto da doença, como dos estados reacionais, principalmente daqueles que cursam com acometimento neurológico continuam sendo as principais ações para a prevenção das incapacidades e seqüelas da hanseníase.
- Estudos terapêuticos no sentido de reduzir a piora das incapacidades existentes se fazem necessários.
- A educação em saúde com orientação dos pacientes com relação aos sinais e sintomas do acometimento neurológico após a alta medicamentosa é de grande importância na prevenção das incapacidades e na piora daquelas já instaladas.
- Esforços devem ser contínuos para manutenção, execução e avaliação das ações de controle da hanseníase, uma vez que são interligadas e até o momento são as únicas estratégias eficazes.

REFERÊNCIAS

1. WHO. Elimination of leprosy: Resolution of the 44th World Health Assembly. Geneva: World Health Organization 1991.
2. WHO. Leprosy (Hansen disease), Report by the Secretariat. Genève: World Health Organization 2010.
3. WHO. Multidrug therapy against leprosy. Development and implementation over the past 25 years. Geneva: World Health Organization 2004.
4. Britton WJ, Lockwood DN. Leprosy. *Lancet*. 2004 Apr 10;363(9416):1209-19.
5. WHO. Leprosy fact sheet. *Weekly epidemiological record*. Geneva: World Health Organization 2010.
6. Brasil. Ministério da Saúde. Sistema Nacional de Vigilância em Saúde: situação epidemiológica da hanseníase no Brasil. 2008 [cited; Available from: http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/boletim_hanse_portugues_nov_2008.pdf]
7. WHO. Global Leprosy Situation, World Health Organization. Genève: World Health Organization 2010:337-48.
8. WHO. Global leprosy situation. *Weekly epidemiological record*. Geneva: World Health Organization 2000:226-31.
9. Brasil. Ministério da Saúde. Política Nacional de Controle da Hanseníase no Brasil. Brasília: Ministério da Saúde 2010.
10. Penna ML, de Oliveira ML, Penna GO. The epidemiological behaviour of leprosy in Brazil. *Leprosy review*. 2009 Sep;80(3):332-44.
11. Hunter SW, Brennan PJ. A novel phenolic glycolipid from *Mycobacterium leprae* possibly involved in immunogenicity and pathogenicity. *Journal of bacteriology*. 1981 Sep;147(3):728-35.
12. Brennan PJ, Nikaido H. The envelope of mycobacteria. *Annual review of biochemistry*. 1995;64:29-63.
13. Job CK. Pathology of leprosy. In: Hastings RC, Opromolla DVA, eds. *Leprosy*. 2^a ed. Edinburgh: Churchill Livingstone 1994.
14. Truman RW, Krahenbuhl JL. Viable *M. leprae* as a research reagent. *Int J Lepr Other Mycobact Dis*. 2001 Mar;69(1):1-12.
15. Lahiri R, Randhawa B, Krahenbuhl J. Application of a viability-staining method for *Mycobacterium leprae* derived from the athymic (nu/nu) mouse foot pad. *Journal of medical microbiology*. 2005 Mar;54(Pt 3):235-42.
16. Cole ST, Eiglmeier K, Parkhill J, James KD, Thomson NR, Wheeler PR, et al. Massive gene decay in the leprosy bacillus. *Nature*. 2001 Feb 22;409(6823):1007-11.
17. Pedley JC. Transmission of leprosy. Chatterjee, BR - The window on leprosy: Gandhi Memorial Leprosy Foundation. 1978 54-8.
18. Levy L. Studies of the mouse foot pad technique for cultivation of *Mycobacterium leprae*. 3. Doubling time during logarithmic multiplication. *Leprosy review*. 1976;47(2):103-6.
19. Fine PE, Sterne JA, Ponnighaus JM, Bliss L, Sauti J, Chihana A, et al. Household and dwelling contact as risk factors for leprosy in northern Malawi. *Am J Epidemiol*. 1997 Jul 1;146(1):91-102.
20. Van Beers SM, Hatta M, Klatser PR. Patient contact is the major determinant in incident leprosy: implications for future control. *Int J Lepr Other Mycobact Dis*. 1999 Jun;67(2):119-28.

21. Hatta M, van Beers SM, Madjid B, Djumadi A, de Wit MY, Klatser PR. Distribution and persistence of Mycobacterium leprae nasal carriage among a population in which leprosy is endemic in Indonesia. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 1995 Jul-Aug;89(4):381-5.
22. Cree IA, Smith WC. Leprosy transmission and mucosal immunity: towards eradication? *Lepr Rev.* 1998 Jun;69(2):112-21.
23. Rabello FE. A clinic-epidemiological classification of the forms of leprosy. *Int J Lepr Other Mycobact Dis.* 1937;5:343-56.
24. International Congress of Leprosy. Madrid Report of the committee on classification. *Int J Lepr Other Mycobact Dis.* (21):504-16.
25. Ridley DS, Jopling WH. Classification of leprosy according to immunity: a five-group system. *Int J Lepr Other Mycobact Dis.* 1966;34:255-73.
26. Ridley DS. Indeterminate leprosy. *Leprosy review.* 1974 Jun;45(2):95-7.
27. WHO. Chemotherapy of leprosy for control programmes. Study Group. WHO Technical Report Series no. 675. Geneva: World Health Organization 1982.
28. WHO. Expert Committee on Leprosy. *Seventh Report.* Genève: World Health Organization .Technical Report Series 874 1998.
29. Talwar S, Jha PK, Tiwari VD. Neuritic leprosy: epidemiology and therapeutic responsiveness. *Leprosy review.* 1992 Sep;63(3):263-8.
30. Nordeen SK. Epidemiology of (poly) neuritic type of leprosy. *Lepr India.* 1972;44(2):90-6.
31. Rodriguez G, Sanchez W, Chalela JG, Soto J. Primary neuritic leprosy. *Journal of the American Academy of Dermatology.* 1993 Dec;29(6):1050-2.
32. Sampaio EP, Rivitti EA. *Dermatologia.* 2^a ed. São Paulo: Artes Médicas 1991.
33. Kaur G, Girdhar BK, Girdhar A, Malaviya GN, Mukherjee A, Sengupta U, et al. A clinical, immunological, and histological study of neuritic leprosy patients. *Int J Lepr Other Mycobact Dis.* 1991 Sep;59(3):385-91.
34. Talhari S, Neves RG, Penna GO, Oliveira MLW. *Hanseníase.* 4^a ed: Manaus 2006.
35. Nations SP, Katz JS, Lyde CB, Barohn RJ. Leprous neuropathy: an American perspective. *Seminars in neurology.* 1998;18(1):113-24.
36. Srinivasan H. Not by chemotherapy alone. *Indian journal of leprosy.* 1994;66(2):209-21.
37. Van Brakel WH, Khawas IB. Nerve damage in leprosy: an epidemiological and clinical study of 396 patients in west Nepal--Part 1. Definitions, methods and frequencies. *Leprosy review.* 1994 Sep;65(3):204-21.
38. Gupta BK, Kochar DK. Study of nerve conduction velocity, somatosensory-evoked potential and late responses (H-reflex and F-wave) of posterior tibial nerve in leprosy. *Int J Lepr Other Mycobact Dis.* 1994 Dec;62(4):586-93.
39. Wilder-Smith A, Wilder-Smith E. Electrophysiological evaluation of peripheral autonomic function in leprosy patients, leprosy contacts and controls. *Int J Lepr Other Mycobact Dis.* 1996 Dec;64(4):433-40.
40. Sabin TD, Swift TR, Jacobson RR. Leprosy. In: Dyck PJ, Thomas PK, Griffin JW, Poduslo JF, eds. *Peripheral Neuropathy.* 3rd ed: Philadelphia; Saunders 1993:1354-79.
41. Ramachandran A, Neelan PN. Autonomic neuropathy in leprosy. *Indian journal of leprosy.* 1987 Oct-Dec;59(4):405-13.
42. Kumar B, Dogra S, Kaur I. Epidemiological characteristics of leprosy reactions: 15 years experience from north India. *Int J Lepr Other Mycobact Dis.* 2004 Jun;72(2):125-33.
43. Sehgal VN. Reactions in leprosy. Clinical aspects. *International journal of dermatology.* 1987 Jun;26(5):278-85.
44. Naafs B. Leprosy reactions. New knowledge. *Tropical and geographical medicine.* 1994;46(2):80-4.

45. Oliveira MLWd, Gomes MK, Pimentel MIF, Castro MCR. Reação reversa macular pós-alta e poliquimioterapia multibacilar. *Hansen int.* 1996;21(1):46-51.
46. Naafs B, Pearson JM, Wheate HW. Reversal reaction: the prevention of permanent nerve damage. Comparison of short and long-term steroid treatment. *Int J Lepr Other Mycobact Dis.* 1979 Mar;47(1):7-12.
47. Laal S, Bhutani LK, Nath I. Natural emergence of antigen-reactive T cells in lepromatous leprosy patients during erythema nodosum leprosum. *Infection and immunity.* 1985 Dec;50(3):887-92.
48. Rao TD, Rao PR. Enhanced cell-mediated immune responses in erythema nodosum leprosum reactions of leprosy. *Int J Lepr Other Mycobact Dis.* 1987 Mar;55(1):36-41.
49. Sarno EN, Grau GE, Vieira LM, Nery JA. Serum levels of tumour necrosis factor-alpha and interleukin-1 beta during leprosy reactional states. *Clinical and experimental immunology.* 1991 Apr;84(1):103-8.
50. Tolentino JG. Acute manifestations of leprosy. *Int J Lepr.* 1965 Jul-Sep;33(3):Suppl:570-7.
51. Waters MF, Ridley DS. Necrotizing Reactions in Lepromatous Leprosy. a Clinical and Histologic Study. *Int J Lepr.* 1963 Oct-Dec;31:418-36.
52. Pfaltzgraff RE. The management of reaction in leprosy. *Int J Lepr Other Mycobact Dis.* 1989 Mar;57(1):103-9.
53. Samlaska CP, Winfield EA. Pentoxifylline. *Journal of the American Academy of Dermatology.* 1994 Apr;30(4):603-21.
54. Pearson JMH, Ross WF. Nerve involvement in leprosy-pathology, differential diagnosis and principles of management. *LeprRev.* 1975;46:199-212.
55. Job CK, Path FRC. Nerve damage in leprosy. *IntJLep Other Mycobact Dis.* 1989;57:532-9.
56. Fritschi EP. Field detection of early neuritis in leprosy. *Leprosy review.* 1987 Jun;58(2):173-7.
57. Rose P, Waters MF. Reversal reactions in leprosy and their management. *Leprosy review.* 1991 Jun;62(2):113-21.
58. Britton WJ. The management of leprosy reversal reactions. *Leprosy review.* 1998 Sep;69(3):225-34.
59. Becx-Bleumink M, Berhe D. Occurrence of reactions, their diagnosis and management in leprosy patients treated with multidrug therapy; experience in the leprosy control program of the All Africa Leprosy and Rehabilitation Training Center (ALERT) in Ethiopia. *Int J Lepr Other Mycobact Dis.* 1992 Jun;60(2):173-84.
60. Brasil. Ministério da Saúde. Diário Oficial da União. Portaria n° 125/SVS-SAS. Brasília 2009.
61. Brasil. Ministério da Saúde. Cadernos de Atenção Básica, Vigilância em Saúde. 2a edição ed. Brasília 2008.
62. Ridley DS, Jopling WH. A classification of leprosy for research purposes. *Leprosy review.* 1962 Apr;33:119-28.
63. Brasil. Ministério da Saúde. Baciloscopia em Hanseníase. Guia de Procedimentos Técnicos. 1ª ed. Brasília 2010.
64. Brasil. Ministério da Saúde. Manual de Prevenção de Incapacidades, Cadernos de Prevenção e Reabilitação em Hanseníase; n.1. 3a edição ed. Brasília: Ministério da Saúde 2008.
65. WHO. Expert Committee on Leprosy, *Fourth Report.* Geneva: World Health Organization. Technical Report Series 459 1970.
66. WHO. Expert Committee on Leprosy. *Sixth Report.* Genève: World Health Organization. Technical Report Series 768 1988.

67. van Brakel WH, Reed NK, Reed DS. Grading impairment in leprosy. *Leprosy review*. 1999 Jun;70(2):180-8.
68. Bechelli LM, Dominguez M. Disability index for leprosy patients. *Bulletin of the World Health Organization*. 1971;44(5):709-13.
69. Brasil. Ministério da Saúde. *Manual de Prevenção de Incapacidades*. Brasília: Ministério da Saúde 1997.
70. Fine PE. Primary prevention of leprosy. *Int J Lepr Other Mycobact Dis*. 1996 Dec;64(4 Suppl):S44-9.
71. Rodrigues ML, Silva SA, Neto JC, de Andrade AL, Martelli CM, Zicker F. Protective effect of intradermal BCG against leprosy; a case-control study in central Brazil. *Int J Lepr Other Mycobact Dis*. 1992 Sep;60(3):335-9.
72. Zodpey SP. Protective effect of bacillus Calmette Guerin (BCG) vaccine in the prevention of leprosy: a meta-analysis. *Indian journal of dermatology, venereology and leprology*. 2007 Mar-Apr;73(2):86-93.
73. Convit J, Sampson C, Zuniga M, Smith PG, Plata J, Silva J, et al. Immunoprophylactic trial with combined *Mycobacterium leprae*/BCG vaccine against leprosy: preliminary results. *Lancet*. 1992 Feb 22;339(8791):446-50.
74. Duppre NC, Camacho LA, da Cunha SS, Struchiner CJ, Sales AM, Nery JA, et al. Effectiveness of BCG vaccination among leprosy contacts: a cohort study. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*. 2008 Jul;102(7):631-8.
75. Smith CM, Smith WC. Chemoprophylaxis is effective in the prevention of leprosy in endemic countries: a systematic review and meta-analysis. MILEP2 Study Group. *Mucosal Immunology of Leprosy*. *J Infect*. 2000 Sep;41(2):137-42.
76. Bakker MI, Hatta M, Kwenang A, Van Benthem BH, Van Beers SM, Klatser PR, et al. Prevention of leprosy using rifampicin as chemoprophylaxis. *The American journal of tropical medicine and hygiene*. 2005 Apr;72(4):443-8.
77. Moet FJ, Schuring RP, Pahan D, Oskam L, Richardus JH. The prevalence of previously undiagnosed leprosy in the general population of northwest bangladesh. *PLoS neglected tropical diseases*. 2008;2(2):e198.
78. WHO. *Enhanced Global Strategy for Further Reducing the Disease Burden due to Leprosy, Plan Period: 2011-2015. Operational Guidelines (updated)*. New Delhi: World Health Organization 2009.
79. Scollard DM, Adams LB, Gillis TP, Krahenbuhl JL, Truman RW, Williams DL. The continuing challenges of leprosy. *Clinical microbiology reviews*. 2006 Apr;19(2):338-81.
80. Ji B, Levy L, Grosset JH. Chemotherapy of leprosy: progress since the Orlando Congress, and prospects for the future. *Int J Lepr Other Mycobact Dis*. 1996 Dec;64(4 Suppl):S80-8; discussion S8-90.
81. Levy L, Shepard CC, Fasal P. The bactericidal effect of rifampicin on *M. leprae* in man: a) single doses of 600, 900 and 1200 mg; and b) daily doses of 300 mg. *Int J Lepr Other Mycobact Dis*. 1976 Jan-Jun;44(1-2):183-7.
82. Ji B, Perani EG, Petinom C, N'Deli L, Grosset JH. Clinical trial of ofloxacin alone and in combination with dapsone plus clofazimine for treatment of lepromatous leprosy. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 1994 Apr;38(4):662-7.
83. Fine PE. Leprosy: the epidemiology of a slow bacterium. *Epidemiol Rev*. 1982;4:161-88.
84. Waters MF. The treatment of leprosy. *Tubercle*. 1983 Sep;64(3):221-32.
85. Kaimal S, Thappa DM. Relapse in leprosy. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2009 Mar-Apr;75(2):126-35.
86. Noordeen SK. Leprosy control through multidrug therapy (MDT). *Bulletin of the World Health Organization*. 1991;69(3):263-9.

87. Ji B. Prospects for chemotherapy of leprosy. *Indian journal of leprosy*. 2000 Apr-Jun;72(2):187-98.
88. WHO. Risk of relapse in leprosy. The Leprosy Unit Division of Control of Tropical Disease. *Indian J Leprol*. 1995;67:13-26.
89. WHO. A guide to leprosy control. 2nd ed. Geneva: World Health Organization 1988.
90. Boerrigter G, Ponnighaus JM, Fine PE, Wilson RJ. Four-year follow-up results of a WHO-recommended multiple-drug regimen in paucibacillary leprosy patients in Malawi. *Int J Lepr Other Mycobact Dis*. 1991 Jun;59(2):255-61.
91. Pandian TD, Sithambaram M, Bharathi R, Ramu G. A study of relapse in non lepromatous and intermediate groups of leprosy. *Indian journal of leprosy*. 1985 Jan-Mar;57(1):149-58.
92. Brasil. Ministério da Saúde. Coordenação Nacional de Dermatologia Sanitária. Guia de Controle da Hanseníase. 2a edição ed. Brasília: Ministério da Saúde 1994.
93. Ramu G. Clinical features and diagnosis of relapses in leprosy. *Indian journal of leprosy*. 1995 Jan-Mar;67(1):45-59.
94. WHO. Study Group. Chemotherapy of leprosy for control programmes. WHO Technical Report Series no. 675. Geneva: World Health Organization 1982.
95. Noordeen SK, Roxas MG, Fine PE, Smith WC, Feenstra P, Gokhale SD, et al. Eliminating leprosy as a public health problem--is the optimism justified? *World Health Forum*. 1996;17(2):109-44.
96. WHO. Chemotherapy of Leprosy. Technical Report Series n^o 847. Genève: World Health Organization Technical Report Series n^o 847 1994:1- 52.
97. ILEP. Guidelines for the introduction of new MDT regimens for the treatment of leprosy. *Technical Bulletin*. 1998.
98. WHO. Expert Committee on Leprosy. Geneva: World Health Organization Technical Report Series 874 1998:1- 43.
99. Ji B. Why multidrug therapy for multibacillary leprosy can be shortened to 12 months. *Lepr Rev*. 1998;69:106-9.
100. Vijayakumaran P, Jesudasan K, Manimozhi N. Fixed-duration therapy (FDT) in multibacillary leprosy; efficacy and complications. *Int J Lepr Other Mycobact Dis*. 1996 Jun;64(2):123-7.
101. Jesudasan K, Vijayakumaran P, Manimozhi N, Jeyarajan T, Rao PS. Absence of relapse within 4 years among 34 multibacillary patients with high BIs treated for 2 years with MDT. *Int J Lepr Other Mycobact Dis*. 1996 Jun;64(2):133-5.
102. Li HY, Hu LF, Wu PW, Luo JS, Liu XM. Fixed-duration multidrug therapy in multibacillary leprosy. *Int J Lepr Other Mycobact Dis*. 1997 Jun;65(2):230-7.
103. Jamet P, Ji B. Relapse after long-term follow up of multibacillary patients treated by WHO multidrug regimen. Marchoux Chemotherapy Study Group. *Int J Lepr Other Mycobact Dis*. 1995 Jun;63(2):195-201.
104. Girdhar BK, Girdhar A, Kumar A. Relapses in multibacillary leprosy patients: effect of length of therapy. *Leprosy review*. 2000 Jun;71(2):144-53.
105. Ponnighaus JM, Boerrigter G. Are 18 doses of WHO/MDT sufficient for multibacillary leprosy; results of a trial in Malawi. *Int J Lepr Other Mycobact Dis*. 1995 Mar;63(1):1-7.
106. Ganapati R, Shroff HJ, Gandewar KL, Rao BRP, Pai RR, Kute AS, et al. Five year follow-up of multibacillary leprosy patients after fixed duration chemotherapy. *Quaderni di cooperazione sanitaria*. 1992;12:223-9.
107. Andrade V. Implementation of WHO MDT in Brazil. *In* Multidrug therapy against leprosy. Development and implementation over the past 25 years. Geneva: World Health Organization 2004.
108. Brasil. Ministério da Saúde. Guia para o Controle da Hanseníase. 2^a ed. Brasília: Ministério da Saúde 1984.

109. Brasil. Ministério da Saúde. Manual de Normas e Procedimentos para Implantação de Esquemas Multidrogas OMS 2^a ed. Brasília: Ministério da Saúde 1986.
110. Brasil. Ministério da Saúde. . *Avaliação Independente do Programa Nacional de Controle e Eliminação da Hanseníase: Relatório Final*. Brasília: Brasil. Ministério da Saude. Centro Nacional de Epidemiologia 1992.
111. Brasil. Ministério da Saúde. Hanseníase no Brasil . Dados e Indicadores Seleccionados. Secretaria de Vigilância em Saúde. 2009 [cited 2009; Available from: http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/caderno_de_indicadores_hanse_brasil_01_a08_atual.pdf
112. Meima A, Smith WC, van Oortmarssen GJ, Richardus JH, Habbema JD. The future incidence of leprosy: a scenario analysis. *Bulletin of the World Health Organization*. 2004 May;82(5):373-80.
113. Brasil. Ministério da Saúde. Diário Oficial da União. Portaria nº 1.401. Brasília 1991:16707.
114. Brasil. Ministério da Saúde. Situação Epidemiológica da Hanseníase no Brasil, 2001-2006. Brasília: Ministério da Saúde 2007.
115. Bancroft H, Guinto RS, Rodrigues JN, Marques AP. A note on familial relationship and the risk of developing leprosy. *International Journal of Leprosy*. 1999;12:79-82.
116. Brasil. Guia de Vigilância Epidemiológica . Hanseníase. 7 ed: Ministério da Saúde 2009:1-28.
117. Willcox ML. The impact of multiple drug therapy on leprosy disabilities. *Leprosy review*. 1997 Dec;68(4):350-66.
118. Meima A, Richardus JH, Habbema JD. Trends in leprosy case detection worldwide since 1985. *Leprosy review*. 2004 Mar;75(1):19-33.
119. van Beers S, Hatta M, Klatser P. Patient contact is the major determinant in incident leprosy: implications for future control. *Int J Lepr Other Mycobact Dis*. 1999;67(0148-916X (Print)):119-28.
120. de Rijk AJ, Gabre S, Byass P, Berhanu T. Field evaluation of WHO-MDT of fixed duration at ALERT, Ethiopia: the AMFES project--I. MDT course completion, case-holding and another score for disability grading. *Leprosy review*. 1994 Dec;65(4):305-19.
121. Croft RP, Richardus JH, Nicholls PG, Smith WC. Nerve function impairment in leprosy: design, methodology, and intake status of a prospective cohort study of 2664 new leprosy cases in Bangladesh (The Bangladesh Acute Nerve Damage Study). *Leprosy review*. 1999;70:140-59.
122. van Brakel WH, Nicholls PG, Das L, Barkataki P, Suneetha SK, Jadhav RS, et al. The INFIR Cohort Study: investigating prediction, detection and pathogenesis of neuropathy and reactions in leprosy. Methods and baseline results of a cohort of multibacillary leprosy patients in north India. *Leprosy review*. 2005 Mar;76(1):14-34.
123. Medical Research Council War Memorandum. Aids to investigation of peripheral nerve injuries. *Medical Research Council War Memorandum*. 2nd ed. London: HMSO 1962.

APÊNDICE A: Relato de casos

**Avaliação da recidiva da hanseníase após a alta da poliquimioterapia
(PQT/OMS) 12 doses: Estudo de Casos**

Sales, A.M.¹, Nery, J.A.C.¹, Rodrigues, M.J.¹, Miranda, A.M.¹, Araripe, E.A.¹, Sarno, E.N.¹, Penna, M.L.F.³

¹ Instituto Oswaldo Cruz (IOC) Laboratório de Hanseníase - FIOCRUZ – Brasil

³ Departamento de Epidemiologia, Instituto de Medicina Social (IMS) - UERJ - Brasil

Palavras – chave: hanseníase, tratamento, recidiva, poliquimioterapia

Correspondência: Anna Maria Sales, M.D., Instituto Oswaldo Cruz Laboratório de Hanseníase - FIOCRUZ – Brasil.

Av. Brasil 4365, Manguinhos, Rio de Janeiro, RJ, Brasil, CEP: 21045-900.

Telefones: (55) (21) 2562.1588, 2562.1531, fax: (55) (21) 2562.1531

e-mail: amsales@ioc.fiocruz.br.

Introdução

A recidiva da hanseníase nos pacientes multibacilares após 24 doses de PQT já foi mostrada por vários autores ¹⁻³, porém estudos após a redução para 12 doses ainda são poucos, devido ao período de seguimento necessário após a alta.

O tratamento poliquimioterápico visa à interrupção da transmissão da infecção e a redução de todos os bacilos viáveis do organismo, o mais rápido possível, a um mínimo, tornando a frequência da recidiva aceitável na população. Na hanseníase, independente do tratamento adequado, bacilos persistentes conseguem escapar da ação das drogas. Os principais fatores que predispõem a recidiva são a persistência bacilar, tratamento inadequado ou realizado de forma irregular, monoterapia, baciloscopia alta, maior número de lesões cutâneas e nervos e o teste de Mitsuda negativo. ^{4, 5}.

Desde 1994 a interrupção do tratamento não depende do critério bacteriológico, uma vez que os pacientes podem apresentar baciloscopia positiva no momento da alta terapêutica, com queda gradativa dos valores médios, à medida que o tempo de seguimento aumenta. Assim sendo, a melhor forma de avaliar a eficácia da terapêutica é pela taxa de recidiva, após a alta do tratamento regular. ⁶⁻⁸

O objetivo deste estudo é relatar os casos de recidiva diagnosticados entre os pacientes tratados de forma regular, com as 12 doses da PQT, no Ambulatório Souza Araújo (Laboratório de Hanseníase / Fiocruz-RJ).

Relato de Casos

Caso 1:

Paciente masculino, 21 anos na época do diagnóstico, natural e residente no Rio de Janeiro, com diagnóstico de hanseníase “borderline-bordeline” (BB), confirmada por exame baciloscópico (IB= 2,83+) e histopatológico em Agosto de 1998. O exame neurológico inicial mostrou neuropatia sensitiva em membro inferior esquerdo e neuropatia ulnar sensitiva e motora bilateral. Foi tratado com 12 doses PQT/OMS, com alta por cura, após tratamento regular em Setembro de 1999, com IB final de 2,33. Durante o tratamento, na 5ª dose, apresentou um quadro de neurite, sendo tratado com corticoterapia endovenosa. Quatro meses após, apresentou quadro cutâneo de lesões nodulares, com diagnóstico de Eritema Nodoso Hansênico (ENH), sendo acrescentada a Talidomida. Alta da poliquimioterapia (PQT) em uso de Prednisona e Talidomida que foram suspensas após 4 anos, por ter apresentado 4 quadros de piora do ENH e 3 pioras do quadro de neurite.

Após a suspensão das medicações permaneceu 3 anos sem queixas e sem quadros reacionais. Em Março de 2007 apresentou quadro de lesões cutâneas em dorso e membros superiores, com diagnóstico clínico e histopatológico de Reação Reversa (RR), tratado com Prednisona, com melhora total do quadro. Aproximadamente 6 meses após término da terapia antireacional apresentou outro quadro de RR, tratado com Prednisona por mais 6 meses.

Aproximadamente 8 meses após suspensão da prednisona (Agosto de 2009), paciente retornou referindo dor e parestesias em cotovelos, e ao exame dermatológico havia presença de máculas em dorso. Apresentava grande piora do exame neurológico com agravo da perda de sensibilidade em membros inferiores e piora da neuropatia ulnar bilateral, configurando um quadro de polineuropatia assimétrica sensitiva e motora. Realizado exame histopatológico da lesão cutânea, que revelou pele sem alterações específicas. O exame baciloscópico da linfa foi negativo em todos os sítios coletados. Apresentava baciloscopia negativa desde o 6º ano após a alta terapêutica. Realizada biópsia de nervo sural direito, que foi compatível com neurite crônica e a coloração de Wade, mostrou presença de BAAR com aspecto de poeira em escassos macrófagos vacuolados. Foi considerado como recidiva em Novembro de 2009 e em virtude do extenso acometimento neurológico, iniciou PQT associada à Prednisona. A partir da 7ª dose foi suspensa a Prednisona e não apresentou intercorrências. Alta sem queixas dermatológicas e ao exame

neurológico após a alta do tratamento da recidiva mostrava melhora do déficit sensitivo e motor nas mãos, recuperando a função motora total e a sensitiva parcialmente.

Caso 2:

Paciente masculino, 25 anos na época do diagnóstico, natural e residente no Rio de Janeiro, com diagnóstico de hanseníase lepromatosa (LL), confirmada por exame baciloscópico (IB= 4,00+) e histopatológico em Novembro de 1998. O exame neurológico inicial mostrou neuropatia ulnar com alterações sensitivas e motoras. Foi tratado com 12 doses PQT/OMS, com alta por cura, após tratamento regular em Novembro de 1999, com IB final de 3,16+. Durante o tratamento apresentou um episódio de reação tipo ENH, tendo sido tratado com Pentoxifilina, por 6 meses, com regressão do quadro. Aproximadamente 5 anos após a alta apresentou um quadro de dor neural, acompanhado de parestesias, tendo sido tratado com Prednisona por 4 meses com melhora do quadro.

Em outubro de 2009, 11 anos após a alta terapêutica, apresentou quadro de dor neural em membros inferiores, acompanhado de edema e aparecimento de lesões hipocrômicas em tórax anterior. Realizado exame histopatológico que revelou infiltrado linfo-histiocitário perineural, compatível com lesão cutânea em atividade e pesquisa de BAAR negativa. Ao exame neurológico apresentava piora da sensibilidade em ambos os pés, com diminuição da força muscular nos membros afetados. Foi submetido à biópsia de nervo sural direito, que evidenciou neurite pela hanseníase, com presença de bacilos BAAR. Foi também submetido a exame baciloscópico da linfa, que foi negativo em todos os sítios coletados. O paciente já apresentava baciloscopia negativa desde o 8º ano após a alta terapêutica. O diagnóstico foi concluído como recidiva em Novembro de 2009, com início da PQT/OMS, tendo transcorrido o segundo tratamento, sem intercorrências, sem quadros reacionais. Na alta do tratamento da recidiva foi constatada melhora do exame neurológico.

Caso 3:

Paciente masculino, 20 anos na época do diagnóstico, natural do Pará e residente no Rio de Janeiro, com diagnóstico de hanseníase borderline-lepromatosa (BL), confirmada por exame baciloscópico (IB= 2,5+) e histopatológico em Setembro de 2001. O exame neurológico inicial foi normal. Foi tratado com 12 doses PQT/OMS, com alta por cura, após tratamento regular em Setembro de 2002, com IB final de 3,00+. Durante o tratamento, na 3ª dose, apresentou um quadro de RR, sendo tratado com corticoterapia por 1 ano. Aproximadamente 5 anos após este quadro, apresentou quadro dermatológico compatível com novo episódio de RR, acompanhado de neurite, quando foi iniciado novo ciclo de corticóide, continuado por 2 anos devido a episódios de piora da neurite (Julho de 2009).

Em 25/02/10 retornou com queixas neurológicas e presença de lesões cutâneas. A biópsia dessas lesões mostrou granuloma tuberculóide maduro perineural, típico de RR, ausência de BAAR no tecido. Foi submetido a exame baciloscópico da linfa, também negativo em todos os sítios coletados. A baciloscopia já era negativa desde o 4º ano após a alta terapêutica. Ao exame neurológico apresentava piora sensitiva importante em mãos e pés, sem alterações motoras. Foi submetido à biópsia do nervo cutâneo dorsal (ulnar) esquerdo, que mostrou neurite crônica granulomatosa, com coloração pelo Wade mostrando bacilos de aspecto granuloso. Considerado como recidiva em Maio de 2010, tendo iniciado PQT e corticoterapia endovenosa, com melhora parcial das queixas neurológicas. Atualmente está na 9ª dose, fazendo tratamento para dor neuropática. Exame neurológico atual mantido, sem alterações importantes em relação ao anterior.

Caso 4:

Paciente masculino, 20 anos na época do diagnóstico, natural e residente no Rio de Janeiro, com diagnóstico de hanseníase “borderline”-lepromatosa (BL), confirmada por exame baciloscópico (IB= 3,5+) e histopatológico em Agosto de 2000. O exame neurológico inicial mostrou alteração de sensibilidade no trajeto do nervo ulnar direito. Foi tratado com 12 doses PQT/OMS, com alta por cura, após tratamento regular em Setembro de 2001, com IB final de 3,5+. Na 4ª dose de PQT apresentou quadro de neurite ulnar à direita e iniciou Prednisona, continuada o final da PQT. Dois meses após a alta, surgiram lesões cutâneas, cujo histopatológico

confirmou diagnóstico clínico de Eritema Multiforme (reação tipo II). Reiniciou Prednisona associada à Talidomida. Estava em esquema de redução e retirada do corticóide quando apareceram lesões eritematosas e infiltradas no tórax, com histopatológico confirmando RR e foi aumentada a dose de Prednisona. Do início de 2004 até metade de 2006, houve 3 episódios de piora do quadro de neurite e 2 episódios de RR.

No início de 2007 retornou com queixa de lesões pruriginosas em tronco e membros superiores com dor e parestesias nos braços. O histopatológico da lesão cutânea mostrou infiltrado mononuclear, com diferenciação epitelióide em volta de nervos, compatível com RR. Foi submetido a exame baciloscópico da linfa, que foi negativo em todos os sítios coletados. Apresentava baciloscopia negativa desde o 4º ano após a alta terapêutica. Ao exame neurológico apresentava neurite ulnar à direita, com diminuição da sensibilidade na região dos nervos mediano, radial e ulnar, sem déficit motor. Foi submetido à biópsia do ramo sensitivo do nervo ulnar esquerdo, que revelou neurite pela hanseníase, com presença de bacilos BAAR de aspecto granuloso, no interior das células de Schwann de fibras amielínicas. Considerado também como quadro de recidiva, sendo iniciada PQT em Junho de 2007. Pelo acometimento neurológico fez uso de Prednisona, a qual foi suspensa na 5ª dose de PQT e o paciente evoluiu sem intercorrências. Na alta da recidiva apresentava-se melhor das queixas, e o exame neurológico mostrou melhora da sensibilidade em mãos e pés.

Nos quatro casos descritos foram realizados PCR e seqüenciamento de genes relacionados à rifampicina e à dapsona nas biópsias cutâneas dos pacientes e não foram encontradas mutações para resistência medicamentosa a essas drogas. A inoculação no coxim plantar de camundongos não foi realizada, pois os exames bacteriológicos do esfregaço subcutâneo e da biópsia cutânea foram negativos no diagnóstico de recidiva.

Figura 1: Características clínicas dos pacientes que apresentaram recidiva

Características	Caso 1	Caso 2	Caso 3	Caso 4
Forma clínica	BB	LL	BL	BL
Índice baciloscópico inicial	2,83+	4,00+	2,50+	3,50+
Quadros reacionais	ENH e Neurite	ENH, RR e Neurite	RR, Neurite	EM, RR, Neurite
Período após a alta	10 anos	10 anos	8 anos	6 anos
Surgimento dos sinais e sintomas	lento e isidioso	lento e isidioso	lento e isidioso	lento e isidioso
Lesões recentes	Poucas	Poucas	Poucas	Poucas
Ulceração das lesões	Não	Não	Não sem	Não sem
Regressão das lesões cutâneas	sem descamação	sem descamação	descamação	descamação
Comprometimento neural	novas lesões	novas lesões	novas lesões	novas lesões
Exame bacteriológico esfregaço cutâneo	negativo	negativo	negativo	negativo
Exame bacteriológico histopatológico da pele	negativo	negativo	negativo	negativo
Exame bacteriológico histopatológico do nervo	positivo	positivo	positivo	positivo

Discussão

Os pacientes apresentados preencheram alguns dos critérios de recidiva, segundo Ministério da Saúde 2009, entre eles: período entre a alta da PQT e a recidiva superior a 5 anos; surgimento de lesões cutâneas, com sinais de atividade e todos os quatro pacientes apresentaram aparecimento de novas lesões neurológicas. O critério bacteriológico para recidiva não foi preenchido por nenhum de nossos pacientes, em todos a baciloscopia do esfregaço cutâneo já havia se tornado negativa e não positivou em nenhum dos sítios examinados no momento da recidiva.

O intervalo entre a alta da terapêutica e a recidiva, que corresponde ao período de incubação da recidiva apresenta uma grande variação. Nos casos apresentados, os intervalos foram de 6, 8 e 10 anos (2 pacientes). Segundo Ramu (1995)⁴, o intervalo para os pacientes multibacilares, submetidos à PQT é bem mais longo do que com a monoterapia com a Dapsona, com uma média de 9 anos, como nos casos de recidiva do estudo de Grosset *et al.*, (1989)⁹. Waters (1995) avaliou recidiva em pacientes multibacilares e concluiu que a maioria das recidivas ocorreu nos primeiros cinco anos de acompanhamento¹.

Com relação aos critérios clínicos, a grande dificuldade para o diagnóstico da recidiva é no diagnóstico diferencial com os quadros reacionais, que continuam a acontecer no período após a alta. Todos os pacientes relatados apresentaram vários episódios reacionais, tanto no tratamento como após a alta, todos com regressão do quadro clínico com o uso do corticóide e/ou talidomida, que é considerado um dos critérios para a distinção entre recidiva e reação.¹⁰

Os quatro pacientes apresentaram piora neurológica, com histopatológico de nervo acometido, mostrando presença de neurite e bacilos positivos no tecido. A persistência bacilar é considerada a principal causa de recidiva da hanseníase e está presente em aproximadamente 10% de todos os pacientes MB, podendo ser até maior naqueles com baciloscopia alta.⁵ Esses organismos permanecem “adormecidos” em locais protegidos como as células de Schwann, células perineurais, células do músculo liso e de vasos sanguíneos. Além desses, outros sítios menos frequentes, como células de Kupffer do fígado, e macrófagos nos linfonodos, medula óssea e baço também podem armazenar o *M. leprae*.⁴

Dentre os fatores precipitantes da recidiva todos apresentavam baciloscopia alta no diagnóstico, lesões cutâneas disseminadas no primeiro diagnóstico, teste de Mitsuda negativo. Todos realizaram o esquema terapêutico de forma adequada e tiveram alta no tempo regular. Esses pacientes apresentam os critérios clínicos de recidiva, mas não o critério bacteriológico. Avaliando a recidiva no contexto de definição de “cura”, tais pacientes continuavam apresentando novas lesões, tanto dermatológicas, como neurológicas, as quais acabariam por agravar incapacidades físicas e seqüelas. Após o tratamento da recidiva, 3 pacientes apresentaram melhora dermatológica e neurológica e 1 paciente não apresentou melhora significativa da parte neurológica, provavelmente pelo tipo da lesão neurológica, com predomínio do comprometimento sensitivo, portanto de fibras de menor calibre e menos mielinizadas, levando a um maior dano axonal e conseqüentemente dificultando a regressão do dano neurológico, pois a regeneração axonal é mais lenta, quando ocorre.

Referências Bibliográficas

1. Waters MF. Relapse following various types of multidrug therapy in multibacillary leprosy. *Leprosy review*. 1995 Mar;66(1):1-9.
2. Gebre S, Saunderson P, Byass P. Relapses after fixed duration multiple drug therapy: the AMFES cohort. *Leprosy review*. 2000 Sep;71(3):325-31.
3. Balagon MF, Cellona RV, Cruz E, Burgos JA, Abalos RM, Walsh GP, et al. Long-term relapse risk of multibacillary leprosy after completion of 2 years of multiple drug therapy (WHO-MDT) in Cebu, Philippines. *The American journal of tropical medicine and hygiene*. 2009 Nov;81(5):895-9.
4. Ramu G. Clinical features and diagnosis of relapses in leprosy. *Indian journal of leprosy*. 1995 Jan-Mar;67(1):45-59.
5. Kaimal S, Thappa DM. Relapse in leprosy. *Indian journal of dermatology, venereology and leprology*. 2009 Mar-Apr;75(2):126-35.
6. Pattyn SR. Efficacy of different regimens in multibacillary leprosy. *Leprosy review*. 1986;57 Suppl 3:265-71.
7. Waters MFR, Ridley DS, Ridley MJ. Clinical problems in the induction and assessment of multidrug therapy. *Leprosy review*. 1986;57(Supp 3):92-100.
8. Marchoux Chemotherapy Study Group. Relapses in Multibacillary Leprosy Patients After Stopping Treatment with Rifampin-containing Combined Regimens. *Int J Lepr Other Mycobact Dis*. 1992;60(4):525-35.
9. Grosset JH, Guelpa-Lauras CC, Bobin P, Brucker G, Cartel JL, Constant-Desportes M, et al. Study of 39 documented relapses of multibacillary leprosy after treatment with rifampin. *Int J Lepr Other Mycobact Dis*. 1989 Sep;57(3):607-14.
10. Brasil. Ministério da Saúde. Diário Oficial da União. Portaria nº 125/SVS-SAS. Brasília 2009.

APÊNDICE B: Artigo 1 no idioma publicado.

Publicado no periódico PLoS Neglected Tropical Diseases, em 15 de Março de 2011.

Citação: Sales AM, Ponce de Leon A, Düppre NC, Hacker MA, Nery JAC, et al. (2011) Leprosy among Patient Contacts: A Multilevel Study of Risk Factors. PLoS Negl Trop Dis 5(3): e1013. doi:10.1371/journal.pntd.0001013

Disponível:

<http://www.plosntds.org/article/info%3Adoi%2F10.1371%2Fjournal.pntd.0001013>

LEPROSY AMONG PATIENT CONTACTS: A MULTILEVEL STUDY OF RISK FACTORS

Anna M. Sales¹, Antonio Ponce de Leon², Nádia C. Düppre¹, Mariana A. Hacker¹, José Augusto C. Nery¹, Euzenir N. Sarno¹, Maria L. F. Penna²

¹ Oswaldo Cruz Institute - Leprosy Laboratory – FIOCRUZ - Brazil

² Department of Epidemiology, Institute of Social Medicine, University of Rio de Janeiro, Brazil

Running Title: Risk factors for leprosy among contacts

Key words: leprosy, contact, risk factors, multilevel analysis

Correspondence: Anna Maria Sales, M.D., Leprosy Laboratory, Oswaldo Cruz Institute (IOC), Fiocruz,

Ave. Brazil 4365, Manguinhos, Rio de Janeiro, RJ, Brazil, Zip Code: 21045-900.

Phone: (55) (21) 2562.1588, 2562.1531, fax: (55) (21) 2562.1531

e-mail: amsales@ioc.fiocruz.br.

LEPROSY AMONG PATIENT CONTACTS: A MULTILEVEL STUDY OF RISK FACTORS

Abstract

Background: This study aimed to evaluate the risk factors associated with developing leprosy among the contacts of newly-diagnosed leprosy patients.

Methodology/Principal Findings: A total of 6,158 contacts and 1,201 leprosy patients of the cohort who were diagnosed and treated at the Leprosy Laboratory of Fiocruz from 1987 to 2007 were included. The contact variables analyzed were sex; age; educational and income levels; blood relationship, if any, to the index case; household or non-household relationship; length of time of close association with the index case; receipt of bacillus Calmette-Guérin (BGG) vaccine and presence of BCG scar. Index cases variables included sex, age, educational level, family size, bacillary load, and disability grade. Multilevel logistic regression with random intercept was applied. Among the co-prevalent cases, the leprosy-related variables that remained associated with leprosy included type of household contact, [odds ratio (OR)=1.33, 95% confidence interval (CI): 1.02, 1.73] and consanguinity with the index case, (OR= 1.89, 95% CI: 1.42-2.51). With respect to the index case variables, the factors associated with leprosy among contacts included up to 4 years of schooling and 4 to 10 years of schooling (OR=2.72, 95% CI: 1.54-4.79 and 2.40, 95% CI: 1.30-4.42, respectively) and bacillary load, which increased the chance of leprosy among multibacillary contacts for those with a bacillary index of one to three and greater than three (OR=1.79, 95% CI: 1.19-2.17 and OR: 4.07-95% CI: 2.73, 6.09), respectively. Among incident cases, household exposure was associated with leprosy (OR=1.96, 95% CI: 1.29-2.98), compared with non-household exposure.

Among the index case risk factors, an elevated bacillary load was the only variable associated with leprosy in the contacts.

Conclusions/Significance: Biological and social factors appear to be associated with leprosy among co-prevalent cases, whereas the factors related to the infectious load and proximity with the index case were associated with leprosy that appeared in the incident cases during follow-up.

Author summary

Leprosy is an infectious disease that can lead to physical disabilities, social stigma, and great hardship. Transmitted from person to person, it is still endemic in developing countries, like Brazil and India. Effective treatment has been available since 1960, but early diagnosis of the disease remains the most effective way to stop the transmission chain and avoid late diagnoses and subsequent disabilities. Knowledge of the risk factors for leprosy can facilitate early detection; therefore, our study aimed to investigate the factors presented by leprosy patients and their contacts, who are considered at highest risk of contracting the disease. We studied 6,158 contacts of 1,201 patients under surveillance from 1987 to 2007 in a Public Health Care Center in the City of Rio de Janeiro, Brazil. We evaluated the ways patient and contact demographics and epidemiological characteristics were associated with the detection of leprosy. Statistical analyses took into account both individual and group characteristics and their interrelationships. The main characteristics facilitating the contraction of leprosy among contacts were shown to be consanguinity and household association. Conversely, the bacillary load index of leprosy patients was the principle factor leading to disease among their contacts.

INTRODUCTION

The primary aim of all disease control measures is to reduce the incidence, prevalence, morbidity and/or mortality rates to the lowest level possible in a given population. However, once control program objectives have been met, continuous interventions are necessary to maintain these minimal rates [1].

In 2007, the Brazilian Ministry of Health adopted new case detection rates for all ages and for children under 15 years of age as indicators of the effectiveness of leprosy control measures in the country. Because detection of leprosy in those under 15 years of age is considered indicative of recent *Mycobacterium leprae* (ML) transmission, evaluating these cases for epidemiologic markers was especially important [2].

In early 2009, the global prevalence of leprosy was approximately 213,000 cases; however, the annual detection rate of leprosy worldwide has declined. In 2002, more than 620,000 cases were detected; whereas, in 2008, there were approximately 249,000 cases. In Brazil, in 2008, there were 38,914 new leprosy cases detected. Nevertheless, there seems to be a tendency for the detection rates to stabilize in Brazil at somewhat higher levels in the North, Midwest and Northeast regions of the country. In the state of Rio de Janeiro, there is a clear decreasing trend from 1990 to 2008. For instance, detection rates ranged from 27.30 cases per 100,000 population in 1997 to 11.84 cases per 100,000 population in 2008. The detection rates in Rio de Janeiro for children less than 15 years old in the period 2001-2008 had very high ratings (6.00/100,000 population to 2.69/100,000 population).

In addition to the administration of multidrug therapy (MDT) to patients diagnosed with leprosy, disease control strategies in Brazil include early new case detection, routine clinical examinations, and *Bacillus Calmette-Guérin* (BGG) vaccination of the patient's contacts, which is a group considered to be at high risk to develop the disease [3].

One activity of early detection of leprosy is contact surveillance, which aims to interrupt disease transmission and prevent the development of disabilities [4].

The notion that group-level factors are important in understanding the risk of disease has long been present in infectious disease epidemiology, because the risk of an individual contracting an infectious disease depends not only on his or her own risk behavior and biological and socio-economic factors, but also on his or her population group. With regard to scientific validity and the practical implications for disease prevention, the growing consensus is that investigations into the causes of disease must include factors defined on multiple levels, such as the individual and communities. In infectious disease epidemiology, multilevel analysis can be used to examine how both group- and individual-level factors are related to individual-level infectious disease outcomes and how factors on both levels affect group differences in the risk of disease. The application of multilevel analysis has only recently begun to emerge in the infectious disease literature [5,6].

Several potential risk factors associated with individual features of leprosy patients and their contacts have been suggested but, to date, these factors' effects have yet to be evaluated. In-depth investigation of these factors may allow for the simultaneous examination of group-level and individual-level factors, assessment of the demonstrable interaction between contacts- and index case-level constructs, and exploration of how factors at multiple levels contribute to differences in disease risk.

The aim of the present study was to identify potential risk factors of the index cases and their contacts on development of leprosy among contacts.

MATERIALS AND METHODS

Study population

Since 1987, the Leprosy Outpatient Clinic, a National Reference Center at the Oswaldo Cruz Foundation in Rio de Janeiro, RJ, Brazil, has conducted routine clinical examinations of the contacts of leprosy patients diagnosed at the Clinic. The Clinic provides health care recommendations to leprosy patients and their families at diagnosis and during treatment.

The study population consisted of 6,158 contacts of 1,201 newly-diagnosed leprosy patients of the cohort treated at the Leprosy Outpatient Clinic from 1987 to 2007. The average duration of follow-up of contacts was 16.9 years. Among the patients, 454 had paucibacillary leprosy, and 747 had multibacillary leprosy.

After confirmation of the leprosy diagnosis, patients were given educational information about the disease, and medical visits were scheduled for their close contacts (within and outside of the household). During the initial visits, contacts answered a questionnaire regarding socio-economic status (income and education level) and type of contact with the index case. The contacts were examined by specialized dermatologists and neurologists to confirm a leprosy diagnosis and the existence of a BCG scar.

The Brazilian Ministry of Health recommends that all leprosy contacts receive the BCG vaccine [3]. Between 1987 and 1991, all contacts were instructed to attend the Clinic at least once a year. From January 1992 throughout December 2007, they

were also requested to return to the Clinic if and when symptoms and/or skin lesions appeared. Follow-up visits included medical consultations with specialized dermatologists and neurologists. Those presenting signs or symptoms that were suggestive of leprosy were assessed through bacteriological, histopathological, and immunological examinations.

In September 2009, the Brazilian Disease Notification System (SINAN), covering December 1987 to September 2009, was searched to locate the healthy contacts to ascertain whether any leprosy cases had been missed in contact follow-up procedures. SINAN records were matched to the database of the study group with respect to the variables present in both: name of contact, date of birth and mother's full name. Contacts that had not been identified as leprosy patients in SINAN by September 2009 were considered healthy.

Co-prevalent cases were the contacts diagnosed with leprosy at the first examination after the index case was diagnosed. Incident cases were apparently leprosy-free contacts at the time of index case diagnosis but developed the disease at some point during follow-up.

Household contacts were defined as individuals who had lived in the same dwelling during the five-year period prior to the index case diagnosis. Non-household contacts were defined as those indicated by the index case as having had other types of contact, such as next-door neighbors, blood relatives, friends and/or co-workers, etc., during the five-year period prior to the index case diagnosis.

Variables that described the contact included sex; age; educational and income levels; blood relationship, if any, and type (household and non-household) and length of time of close association with the index case. With regard to BCG vaccination, contacts were examined to verify the presence or absence of a BCG

scar, which was considered the first dose. Once a leprosy diagnosis is excluded, the BCG vaccine is administered to a healthy contact, and this vaccination corresponded to the second dose. For the index cases, the variables included sex, age, educational level, family size, bacillary index (BI) from the slit skin smear test at the beginning of treatment and disability grade.

The patients were classified as paucibacillary, based on a zero BI, or multibacillary, based on an above-zero BI.

We classified the initial disability/impairment grade according to the present World Health Organization classification system [7], which consisted of three grades (0, 1 and 2). Grade 0 indicates no loss of sensation or visible deformity, grade 1 is defined by the loss of sensation without visible deformity, and grade 2 indicates the presence of a visible deformity. All disability grade evaluations were conducted by specialized professionals.

Statistical analysis

A two-level logistic model with a random intercept was used, and the contacts were considered first-level units and grouped with their respective index cases, who were considered second-level units. For the empty models, the Variance Partition Coefficient (VPC) was calculated according to the simulation method proposed by Goldstein et al[8]. The total number of simulations was 5,000.

Initially, a bivariate analysis was conducted separately for the co-prevalent and incident cases. The association between the occurrence of leprosy disease and a set of independent variables was assessed using the crude odds ratio (OR) and the associated 95% confidence interval (CI).

The second step of the analysis involved adjusting the multilevel logistic regression model for all the contact and index case variables (full model – data not shown.)

The final model consisted of all the variables that were statistically significant after adjustment for all other factors related to the contacts and their respective index cases. Additional variables in the final included those recognized for epidemiological relevance or were frequently regarded as confounding variables, such as age of contact, sex, and contact and index case educational levels.

The estimated measure of association was the OR. The OR associated with incident-case risk factors may be interpreted as a relative risk (RR) when the disease frequency is low, as in the present study. The OR of prevalence cases also estimates the RR if the disease duration among the exposed and unexposed is the same [9].

The software MIWin 2.10 was used to perform the multilevel statistical analysis. The estimation method of Penalized Quasi-Likelihood, second order, was adopted throughout the analysis.

All contacts who returned to the clinic for examination were eligible for the study. All adult participants and the guardians or parents of the children that were included in the study provided written consent. This study was approved by the Ethics Research of the National School of Public Health.

RESULTS

This study included 6,158 contacts of 1,201 leprosy patients, with an average 5.12 contacts per patient. Of the contacts studied, 57.6% (3546/6158) were female. The mean age was 25.6 (\pm 17,8) years. Of the index cases, 63.9% (767/1201) were male, and the mean age was 38.2 (\pm 16,9) years.

Among the contacts, 452 (7.3%) new cases of leprosy were diagnosed. The first contact examination found 319 (5.2%) co-prevalent cases, and during the follow-up, 133 (2.3%) incident cases were diagnosed. Among the incident cases, this study found an incidence rate of 3.32 cases per person-year. The average period for the incident cases of leprosy diagnosis was 4.1 years after the index case diagnosis.

Among the contacts diagnosed with leprosy, 89.4% (404/452) had multibacillary leprosy, 74.5% (337/452) had paucibacillary leprosy, and 65.8% of them (222/337) had *borderline-tuberculoid* leprosy.

Table 1 shows the numbers and proportion of contacts with leprosy according to the clinical classification of index cases.

The VPCs were approximately 18% and 13% for the co-prevalent and incident cases, respectively, i.e., the proportion of the outcome variability due to the determinants on the first level was somewhat greater in incident patients than in co-prevalent patients

The frequencies and the bivariate analyses for the contacts and index cases, for the co-prevalent and incident cases are shown in Table S2.

A significant association was observed between the contacts diagnosed with leprosy at the initial examination (co-prevalent cases) and several of the variables under study; these included few years of schooling (OR= 1.50, 95% CI: 1.03-2.19), a monthly family income under three minimum wages (OR= 1.85, 95% CI: 1.35-2.54

and OR= 2.18 95% CI: 1.50-3.17), consanguineous relationship with (OR= 1.50, 95% CI: 1.15-1.96) and close proximity to the index case for a minimum five-year period (OR= 2.64, 95% CI: 1.75-3.98). Household contacts were more likely than non-household contacts to present with leprosy, for both co-prevalent cases (OR= 1.44, 95% CI: 1.11-1.86) and incident cases (OR= 2.05, 95% CI: 1.35-3.11). Having received a neonatal BCG vaccine was a protective factor in both co-prevalent and incident cases. In addition, the application of the BCG vaccine, as recommended by the Ministry of Health, was also a protective factor in the follow-up.

Among the index case variables, some were associated with a leprosy diagnosis in co-prevalent cases; these included up to 4 years of schooling (OR= 3.31, 95% CI: 1.87-5.58), between 4 to 10 years of schooling (OR= 2.53, 95% CI: 1.37-4.64), monthly family income up to two minimum wages (OR= 2.17, 95% CI: 1.34-3.52), having an income between two and three minimum wages (OR= 2.31, 95% CI: 1.44-3.70), and a disability grade = 2 (OR= 1.50, 95% CI: 1.04-2.16). The contacts who were 15 years and older had an increased odds ratio (OR= 8.37, 95% CI: 1.12-62.4) of contracting leprosy, compared with those who were under 15, only among incident cases. Contacts of male index cases were more likely to have leprosy than contacts of female index cases. This was true for both prevalent and incident leprosy cases among contacts. BIs of index cases over three was significantly associated with the diagnosis of co-prevalent leprosy cases (OR= 4.37, 95% CI: 2.95-6.46). BIs of one to three (OR= 4.30, 95% CI: 2.12-8.71) and more than three (OR= 7.31, 95% CI: 3.63-14.75) were associated with incident leprosy cases, considering as reference a negative BI.

Table 3 summarizes the results of the multivariate analysis. In the final model for co-prevalent cases, the variables that remained associated with leprosy between

contacts were household contact (OR= 1.33: 95% CI: 1.02-1.73) and consanguinity with the index case (OR= 1.89, 95% CI: 1.42-2.51). With respect to the index case model, the variables associated with leprosy included up to 4 years of schooling and 4 to 10 years of schooling (OR= 2.72, 95% CI: 1.54-4.79 and 2.40, 95% CI: 1.30-4.42, respectively), and bacillary index, which increased the risk of leprosy among contacts for those with index cases with BI of one to three and greater than three (OR= 1.79, 95% CI: 1.19-2.70 and OR: 4.07, 95% CI: 2.73-6.09, respectively).

In the multilevel model for incident cases, household exposure was associated with leprosy in the incident case contacts, with OR = 1.96 (95% CI: 1.29-2.98). The consanguineous relationship of contacts with their index case was also a significant risk factor for contracting leprosy (OR= 1.54, 95% CI: 1.00-2.37). In connection with index case variables, an elevated bacillary load was the only variable whose association was maintained after adjusting for the other variables under consideration.

The presence of a BCG scar showed a highly statistically significant protective effect in both models for co-prevalent and incident cases, with OR= 0.28 (95% CI: 0.21-0.37) and 0.45 (95% CI: 0.30-0.68), respectively. The contacts who received the BCG vaccine also demonstrated significant protection against the disease: OR= 0.44 (95% CI: 0.29-0.64).

There were no statistically significant differences in the odds between male and female contacts in either incident or co-prevalent cases.

Finally, the presence of overdispersion in the final models was not detected. The overdispersion parameter in the model for co-prevalent cases was 0.89 and that for incident cases was 0.94.

DISCUSSION

In this study, we found that the major risk factor among contact incident cases was proximity to the index case. Among the characteristics of the index cases, bacillary load was the only risk factor associated with developing leprosy. A BCG scar and the application of the vaccine after index case diagnosis independently contributed as protective factors. However, among co-prevalent cases, the variables most strongly associated were a consanguineous and household relationship with the index case. Furthermore, a BCG scar contributed independently as a protective factor. Factors related to the index cases included up to 4 years and between 4 to 10 years of schooling and bacillary load, both associated with leprosy among their contacts at the first examination.

Although men make up most of the leprosy cases in Brazil, our study did not find any gender differences in the risk of contracting the disease among contacts, suggesting that the gender differences in the detection rates for the general population may be due to differences in their exposure. These findings are in agreement with those of other studies that likewise did not observe any gender differences in the likelihood of acquiring leprosy [10-12]. Nevertheless, Ali et al. [13], in a prospective contact study and two other retrospective studies, found that the attack rate was, in fact, lower among women [14,15]. Conversely, Fine et al. [16] reported a significantly higher attack rate among men.

In the present study, contact age was not associated with leprosy among either co-prevalent or incident cases. Our decision to categorize the age of minors and those over 15 years to conform to the indicator adopted by the Brazilian Leprosy Control Program may be an explanation for this lack of association. Other studies have shown that among contacts the risk of leprosy is significantly higher for those

younger than 14, particularly for contacts of multibacillary index cases [11,13,17]. Likewise, Moet et al. [12] reported a bimodal distribution according to age: the risk increased for those between 5 to 15 years of age, reached a peak for those aged 15 to 20, decreased for those aged 20 to 29, and gradually increased after a 30-year lag.

Leprosy has traditionally been associated with lower socio-economic status. An ecological study recently conducted in Brazil by Kerr et al. [17] showed an association between social inequality, population growth and a high prevalence of leprosy. Population-based studies have also described an increased risk of leprosy associated with fewer years in school, poor housing and low income [18]. Our findings suggested an association between level of education and leprosy. However, in our study, poor schooling was associated with disease duration in index case patients and with a higher prevalence of leprosy among their close contacts (co-prevalence). Poor schooling among index case patients is likely to be a proxy for lower socio-economic status and could be associated with late diagnosis of leprosy, allowing for longer periods of exposure among their contacts. This finding is most certainly related to both the unavailability and inaccessibility of health care facilities, making it more difficult for individuals to maintain good health and prevent disease. In the present study, the lack of association between socio-economic markers and the risk of disease could be understood in light of the homogenous distribution of these markers along the study sample; everyone involved in this study was from the same socio-economic strata.

From the moment of the index case diagnosis, the consanguinous relatives had a higher risk of developing leprosy (OR= 1.89, 95% CI: 1.42-2.51). Most likely due to their increased vulnerability, genetic susceptibility, and type of immune

response, these contacts were more likely to become ill. In turn, the confidence interval of the probability of association with incidence cases was just above the cut-off probability of 0.05. A cross-sectional study on determinants of the transmission of leprosy showed that consanguineous relatives had a 2.8 higher risk than non-consanguineous contacts [19]. Similarly, Moet et al. [12], in the initial evaluation of a contact cohort, calculated that consanguineous contacts had an increased odds (OR=1.65, 95% CI: 1.05, 2.57), regardless of physical distance from their index case.

As expected, contact/index case co-habitation was shown to be a key risk factor in developing leprosy. However, the strength of this association was different for both co-prevalent and incident cases. Household contacts had a higher risk for leprosy in the follow-up. Among incident cases, the risk of household contacts developing the disease was twice that among non-household contacts, which also corroborated findings of aforementioned studies. To reiterate, a number of reports have indicated that household contacts are at the highest risk, compared with the general population [11,14,20] and non-household contacts [16,21].

As in other, similar studies, the most important association determining leprosy disease among contacts was the bacillary load of the index case. These findings were in agreement with the literature that demonstrates that multibacillary patients are primarily responsible for ML transmission in endemic areas [10-13,15,20,22]. In the follow-up, index cases with BIs over three were eight times more likely to transmit leprosy to their contacts (incident cases) than were paucibacillary patients. The contacts of multibacillary index cases also had a four-fold higher chance of being diagnosed with leprosy (co-prevalent cases) than did the contacts of index cases with a negative BI. A previous study conducted in Brazil demonstrated that a high familial bacillary index and the presence of more than one source of contamination in the

family at the time of first examination of contacts were associated with greater risk of developing leprosy, especially among those younger than 15 years [23].

Again, in the present study, the BCG vaccine administered in infancy was shown to effectively protect against leprosy in 72% $[(1-OR) \times 100]$ of all co-prevalent cases and 55% of incident cases. During the follow-up, the protective rate conferred by the BCG vaccine applied after index case diagnosis was 56% $[(1-OR) \times 100]$. Other Brazilian studies have confirmed the significant impact of neonatal BCG on the incidence and transmission of leprosy [24,25]. In our study, of the contacts vaccinated who developed leprosy in the follow-up period, 89% have presented with the paucibacillary form of the disease, indicating the protective effect of BCG vaccine against the development of multibacillary forms, consistent with other studies that point to the role of vaccine in the interruption of leprosy transmission [26,27].

In summary, socio-economic factors appear to be more strongly associated with leprosy among the contacts found to be ill at the first examination (co-prevalent cases), compared with the association among incident cases. This finding among co-prevalent cases may be secondary to the difficulties that patients with lower educational level have in finding adequate health care facilities and information. With regard to the incident cases, bacillary load factors, i.e., intensity of transmission, increased the likelihood of contracting leprosy, in comparison with other social and biological factors. Moreover, incident cases developed the disease even when the associated co-prevalent and index cases were undergoing treatment, had neurological and skin examinations, and received the BCG vaccination.

A major strength of this study was the multilevel approach in analyzing the data, which allowed for the simultaneous observation of the effects of the predictor variables on both the group (index case) and individual levels (contacts). Importantly,

inter-group-dependent observations were taken into account, which highlighted and did not disregard the dependency of leprosy as an infectious disease. According to the evaluation of VPC in Goldstein [8], with regard to empty models, the leprosy variance among contacts that can be attributed to the differences among index cases was 18% of the co-prevalent and 13% of the incident cases. Moreover, we observed that outcome variability at the superior hierarchical level was sufficient to justify the use of this model. We also found that the VPC evaluation of the final models indicated that only 2.4% and 4.0% of the explained variables continued to be attributable to the index cases, whereas the model appears to be well fitted for both the co-prevalent and incident cases.

The ability to accurately identify contacts of leprosy patients who are at high risk of disease is of utmost importance for leprosy control. Surveillance and appropriate health education of household contacts should be strongly reinforced and extended to all close contacts of index case-patients, including their consanguineous relatives. In our study, however, we have identified a group of contacts who, despite all appropriate intervention measures, acquired leprosy. Therefore, household contacts of MB index case-patients, especially those with high bacillary load at diagnosis, should be considered for chemoprophylaxis in addition to immunoprophylaxis with BCG vaccination, once the efficacy of chemoprophylaxis is proven.

References

1. Richardus JH, Habbema JD (2007) The impact of leprosy control on the transmission of *M. leprae*: is elimination being attained? *Lepr Rev* 78: 330-337.
2. Oliveira ML, Penna GO, Telhari S (2007) Role of dermatologists in leprosy elimination and post-elimination era: the Brazilian contribution. *Lepr Rev* 78: 17-21.
3. Brasil (1991) Ministério da Saúde Portaria nº 1.401. Brasília: Diário Oficial da União. pp. 16707.
4. Brasil. (2002) Ministério da Saúde. Guia para controle da hanseníase. Secretaria de Políticas de Saúde. Departamento de Atenção Básica. Cadernos da Atenção Básica. 1 ed. Brasília.
5. Diez Roux AV, Aiello AE (2005) Multilevel analysis of infectious diseases. *J Infect Dis* 191 Suppl 1: S25-33.
6. Diez Roux AV (2002) A glossary for multilevel analysis. *J Epidemiol Community Health* 56: 588-594.
7. WHO (1998) Expert Committee on Leprosy. Geneva: World Health Organization Technical Report Series 874. pp. 1- 43.
8. Goldstein H, Browne W, Rasbash J (2002) Partitioning Variation in Multilevel Models. *Understanding Statistics* 1: 223-231.
9. Szklo M, Nieto FJ (2007) *Epidemiology Beyond the Basics*, 2nd ed. Sudbury, MA: Jones and Bartlett Publishers.
10. Vijayakumaran P, Jesudasan K, Mozhi NM, Samuel JD (1998) Does MDT arrest transmission of leprosy to household contacts? *Int J Lepr Other Mycobact Dis* 66: 125-130.
11. Rao PS, Karat AB, Kaliaperumal VG, Karat S (1975) Transmission of leprosy within households. *Int J Lepr Other Mycobact Dis* 43: 45-54.
12. Moet FJ, Pahan D, Schuring RP, Oskam L, Richardus JH (2006) Physical distance, genetic relationship, age, and leprosy classification are independent risk factors for leprosy in contacts of patients with leprosy. *J Infect Dis* 193: 346-353.
13. Ali PM, Prasad KVN (1966) Contact surveys in leprosy. *Lepr Rev* 37: 173-182.
14. Doull JA, Guinto RC, Rodriguez JN, Bancroft H (1945) Risk of Attack in Leprosy in Relation to Age at Exposure. *Am J Trop Med* 25: 435-439.
15. Ranade MG, Joshi GY (1995) Long-term follow-up of families in an endemic area. *Indian J Lepr* 67: 411-425.
16. Fine PE, Sterne JA, Ponnighaus JM, Bliss L, Sauti J, et al. (1997) Household and dwelling contact as risk factors for leprosy in northern Malawi. *Am J Epidemiol* 146: 91-102.
17. Kerr-Pontes LR, Montenegro AC, Barreto ML, Werneck GL, Feldmeier H (2004) Inequality and leprosy in Northeast Brazil: an ecological study. *Int J Epidemiol* 33: 262-269.
18. Ponnighaus JM, Fine PE, Sterne JA, Malema SS, Bliss L, et al. (1994) Extended schooling and good housing conditions are associated with reduced risk of leprosy in rural Malawi. *Int J Lepr Other Mycobact Dis* 62: 345-352.
19. Durães SMD, Guedes LS, Cunha MD, Cavaliere FAM, Oliveira MLW (2005) Study of 20 families with leprosy cases from Duque da Caxias - Rio de Janeiro - Brazil. *An Bras Dermatol* 80: S295-300.

20. Sundar Rao PS, Jesudasan K, Mani K, Christian M (1989) Impact of MDT on incidence rates of leprosy among household contacts. Part 1. Baseline data. *Int J Lepr Other Mycobact Dis* 57: 647-651.
21. Cunanan A, Chan GP, Douglas JT (1998) Risk of development of leprosy among Culsion contacts. *Int J Lepr Other Mycobact Dis* 66.
22. Jesudasan K, Bradley D, Smith PG, Christian M (1984) Incidence rates of leprosy among household contacts of "primary cases". *Indian J Lepr* 56: 600-614.
23. Duppre NC (2008) Risco de Desenvolver Hanseníase em Contatos de Pacientes, Segundo Positividade ao Teste Anti PGL I e Situação Vacinal (BCG). [Doctor thesis]. Rio de Janeiro: Fundação Oswaldo Cruz.
24. Matos HJ, Duppre N, Alvim MF, MachadoVieira LM, Sarno EN, et al. (1999) [Leprosy epidemiology in a cohort of household contacts in Rio de Janeiro (1987-1991)]. *Cad Saude Publica* 15: 533-542.
25. Rodrigues ML, Silva SA, Neto JC, de Andrade AL, Martelli CM, et al. (1992) Protective effect of intradermal BCG against leprosy; a case-control study in central Brazil. *Int J Lepr Other Mycobact Dis* 60: 335-339.
26. Duppre NC, Camacho LA, da Cunha SS, Struchiner CJ, Sales AM, et al. (2008) Effectiveness of BCG vaccination among leprosy contacts: a cohort study. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 102: 631-638.
27. Zodpey SP (2007) Protective effect of bacillus Calmette Guerin (BCG) vaccine in the prevention of leprosy: a meta-analysis. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 73: 86-93.

Tables section:

Table 1. New cases of leprosy among contacts according to type of index case.

Type of index case leprosy	Contacts with leprosy	Co-prevalent cases	Proportion (95% CI)	Incident cases	Proportion (95% CI)	Total of contacts (n)
Paucibacillary (n= 454)	48	39	2,4 (1,61-2,98)	9	0,5(0,17-0,82)	1665
Multibacillary (n= 747)	404	280	6,3 (5,48-6,92)	124	2,9 (2,30-3,29)	4493

Abbreviations: CI, confidence interval

Table 2. Frequencies and the bivariate analyses for the contacts and index cases.

Contacts Variables	total (n)	cases (%)	Co-prevalent cases			Incident cases		
			n	c OR	95% CI	n	c OR	95% CI
Age (years)								
≥ 15	4108	8.0	236	1		92	1	
< 15	2050	6.0	83	0.65	0.50-0.84	41	0.85	0.58-1.24
Sex								
female	3546	7.4	177	1		84	1	
male	2612	7.3	142	1.07	0.85-1.34	49	0.78	0.55-1.13
Educational level (years)								
> 10	1112	6	39	1		28	1	
4 to 10	718	4.5	25	0.93	0.53-1.65	7	0.38	0.15-0.94
< 4	4327	8.2	255	1.50	1.03-2.19	98	0.91	0.56-1.47
Income level (minimum wages)								
> 3	2561	4.9	87	1		39	1	
2 to 3	2435	9.0	150	1.85	1.35-2.54	69	1.90	1.21-2.96
< 2	1162	9.2	82	2.18	1.50-3.17	25	1.47	0.84-2.60
Blood relationship								
not blood related	1951	5.5	75	1		33	1.00	
blood related	4207	8.2	244	1.50	1.15-1.96	100	1.37	0.91-2.05
Type of close association								
nonhousehold	2477	5.4	99	1		35	1	
household	3681	8.6	220	1.44	1.11-1.86	98	2.05	1.35-3.11
Length of time of close association (years)								
< 5	1083	4.1	26	1		18	1	
≥ 5	5075	8.0	293	2.64	1.75-3.98	115	1.47	0.87-2.48
BCG scar								
no	2250	12.1	201	1		71	1	
yes	3908	4.6	118	0.31	0.24-0.39	62	0.47	0.33-0.67
BCG vaccine								
no	2189	17.4	*	*	*	67	1	
yes	3969	1.8	*	*	*	66	0.44	0.30-0.64
Index Cases Variables								
Age (years)								
< 15	358	5.0	17	1		1	1	
≥ 15	5800	7.5	302	0.96	0.53-1.72	132	8.37	1.12-62.4
Sex								
female	2149	5.9	94	1		32	1	
male	4009	8.1	225	1.47	1.07-2.01	101	1.61	1.03-2.53
Educational level (years)								
> 10	850	4.8	17	1		24	1	
4 to 10	1479	6.8	70	2.53	1.37-4.64	31	0.70	0.37-1.31
< 4	3829	8.1	232	3.31	1.87-5.58	78	0.70	0.40-1.21
Income level (minimum wages)								

> 3	1491	4,3	40	1		24	1	
2 to 3	1428	8,2	84	2.31	1.44-3.70	33	1.48	0.78-2.78
< 2	1254	8,0	73	2.17	1.34-3.52	27	1.36	0.70-2.63
Family size (persons)								
< 5	2413	8,1	149	1		46	1	
≥ 5	3745	6,9	179	0.71	0.53-0.95	87	1.19	0.79-1.79
Bacillary index								
0	1822	3.0	44	1		10	1	
1 a 3	2491	6.5	104	1.91	1.28-2.86	57	4.30	2.12-8.71
> 3	1804	12.7	165	4.37	2.95-6.46	65	7.31	3.63-4.75
Disability grade								
0	3270	6.5	153	1		61	1	
1	1635	8.4	91	1.30	0.92-1.83	46	1.59	1.00-2.52
2	1253	8.1	75	1.50	1.04-2.16	26	1.13	0.66-1.93

Abbreviations: BCG, *Bacillus Calmette-Guérin*; CI, confidence interval; c OR, crude odds

ratio

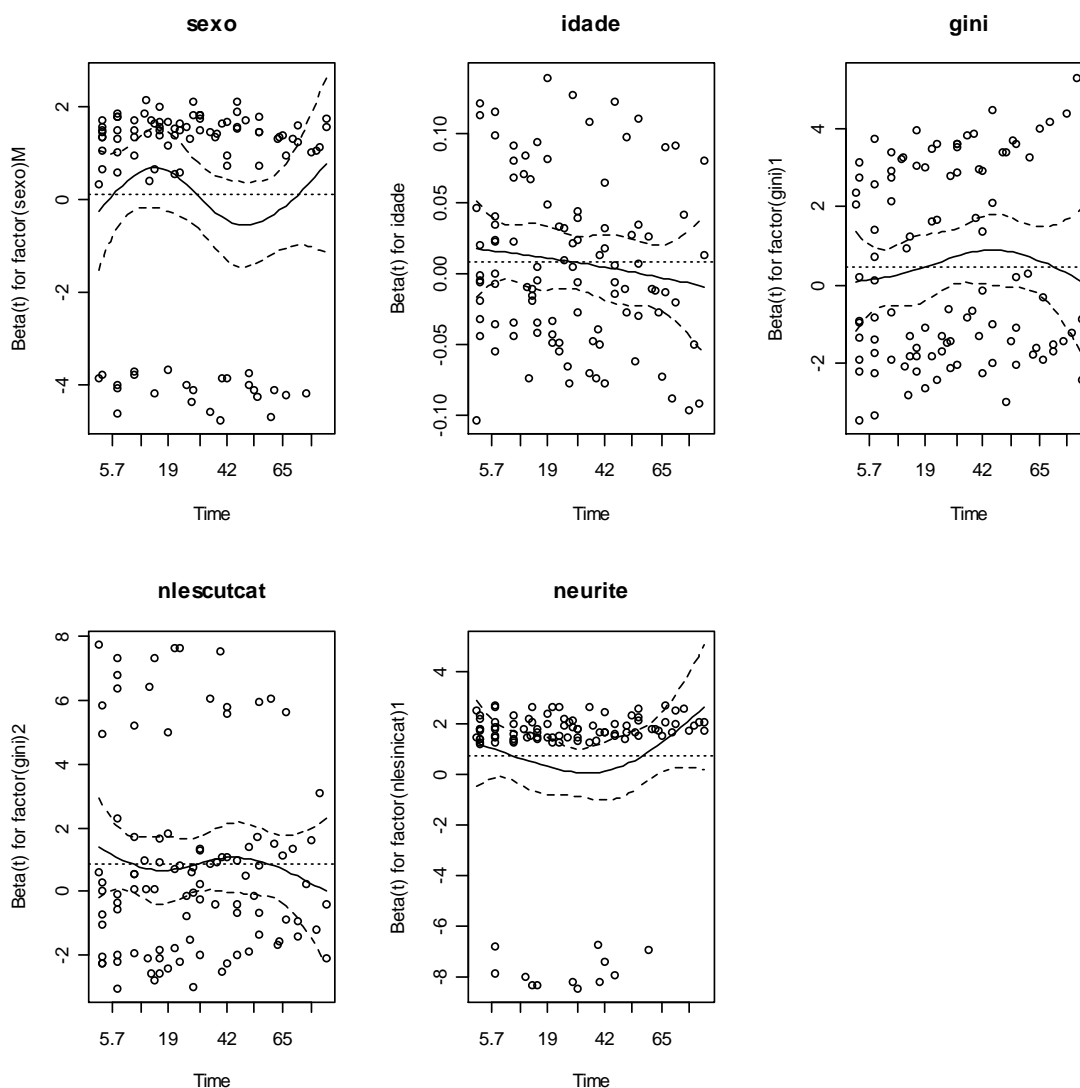
Table 3. Final model for contact and index case variables.

Contacts variables	Co-prevalent cases		Incident cases	
	a OR	95% CI	a OR	95% CI
Age (years)				
≥ 15	1		1	
< 15	0.86	0.62-1.18	1.06	0.66-1.70
Sex				
female	1		1	
male	1.12	0.88-1.43	0.79	0.54-1.17
Educational level (years)				
> 10	1		1	
4 to 10	1.08	0.61-1.94	0.40	0.16-1.01
< 4	1.43	0.96-2.15	0.82	0.49-1.36
Blood relationship				
not blood related	1		1	
blood related	1.89	1.42-2.51	1.54	1.00-2.37
Type of close association				
nonhousehold	1		1	
household	1.33	1.02-1.73	1.96	1.29-2.98
BCG scar				
no	1		1	
yes	0.28	0.21-0.37	0.45	0.30-0.68
BCG vaccine				
no	nd	nd	1	
yes	nd	nd	0.44	0.29-0.64
Index cases variables				
Sex				
female	1		1	
male	1.05	0.76-1.45	1.22	0.70-1.76
Educational level (years)				
< 4	2.72	1.54-4.79	0.60	0.34-1.06
4 to 10	2.40	1.30-4.42	0.70	0.37-1.32
> 10	1		1	
Bacillary index				
0	1		1	
1 to 3	1.79	1.19-2.70	4.64	2.26-9.55
> 3	4.07	2.73-6.09	8.63	4.14-17.97

Abbreviations: a OR, adjusted odds ratio; BCG, *Bacillus Calmette-Guérin*; CI, confidence interval

APÊNDICE C: Análise de resíduos para o modelo de sobrevivência final (modelo 3) do artigo 2.

Resíduos de Schoenfeld para o modelo 3



Teste de correlação das variáveis do modelo 3 com o tempo

Não se rejeitou a hipótese nula de risco proporcional para nenhuma das variáveis do modelo 3.

	rho	chisq	p
factor(sexo)M	-0.0491	0.2430	0.622
idade	-0.1262	1.3952	0.238
factor(gini)1	0.0680	0.4892	0.484
factor(gini)2	-0.0552	0.3305	0.565
factor(nlesinicat)1	0.0441	0.1982	0.656
factor(neurite)1	0.0261	0.0743	0.785
GLOBAL	NA	3.3614	0.762

APÊNDICE D: Tabela de análise das perdas do artigo 2:

Tabela mostrando as características dos pacientes que foram acompanhados e dos que foram perdidos durante o acompanhamento

Variáveis	Categorias	Total	Participantes n (%)	Perdas n (%)
Sexo	Fem	103 (28%)	76 (26,9)	27 (31,8)
	Masc	265 (72%)	207 (73,1)	58 (68,2)
Idade	0 a 15	14 (3,8)	6 (2,1)	8 (9,4)
	16 a 29	135 (36,7)	103 (36,4)	32 (37,6)
	30 a 39	70 (19)	58 (20,5)	12 (14,1)
	≥ 40	149 (40,5)	116 (41,0)	33 (38,8)
Escolaridade	≥ 11	47 (12,8)	38 (13,4)	9 (10,6)
	8 a 10	73 (19,8)	59 (20,8)	14 (16,5)
	< 8	248 (67,4)	186 (65,7)	62 (72,9)
Forma Clínica	BB	82 (22,3)	57 (20,1)	25 (29,4)
	BL	123 (33,4)	94 (33,2)	29 (34,1)
	LL	163 (44,3)	132 (46,6)	31 (36,5)
IB Inicial	≤ 3	184 (50)	137 (48,4)	47 (55,3)
	> 3	184 (50)	146 (51,6)	38 (44,7)
GI inicial	0	221 (60,1)	169 (59,7)	52 (61,2)
	1	104 (28,3)	80 (28,3)	24 (28,2)
	2	43 (11,7)	34 (12,0)	9 (10,6)
Cianose	ausente	163 (44,3)	122 (43,1)	41 (48,2)
	presente	205 (55,7)	161 (56,9)	44 (51,8)
Edema	ausente	176 (47,8)	131 (46,3)	45 (52,9)
	presente	192 (52,2)	152 (53,7)	40 (47,1)
Lesões cutâneas	≤ 15	72 (19,6)	45 (16,0)	27 (31,8)
	> 15	294 (79,9)	236 (84,0)	58 (68,2)
Quadro reacional	não	72 (19,6)	46 (16,3)	26 (30,6)
	sim	296 (80,4)	237 (83,7)	59 (69,4)
RR	não	259 (70,4)	194 (68,6)	65 (76,5)
	sim	109 (29,6)	89 (31,4)	20 (23,5)
ENH	não	187 (50,8)	137 (48,4)	50 (58,8)
	sim	181 (49,2)	146 (51,6)	35 (41,2)
Neurite	não	209 (56,8)	155 (54,8)	54 (63,5)
	sim	159 (43,2)	128 (45,2)	31 (36,5)

RR: Reação Reversa; ENH: Eritema Nodoso Hansênico

APÊNDICE E: Script do artigo 2 no R.

SCRIPT DO ARTIGO 2

Nome do Banco: incap

```
library(foreign)
library(epicalc)
incap<-read.csv2("incap.csv")
attach(incap)
names(incap)
fix(incap)
```

Descrição das variáveis utilizadas no estudo#####

#Variáveis Socio-demográficas#

```
###IDADE
#idade
#Variável contínua no banco de dados
#Categorizada em até 15 anos; entre 16 e 29 ANOS; entre 30 e 39 anos e maiores de 40 anos
idadecat<-
ifelse(idade<=15,0,ifelse(idade>15&idade<=29,1,ifelse(idade>=30&idade<=39,2,ifelse(idade>=40,3,NA))))
tab1(idadecat)
idadecat<-factor(idadecat)
```

```
##SEXO
#sexo
#Categorias: 1= F= feminino e 2= M= masculino
tab1(sexo)
sexo<-factor(sexo)
```

```
###ESCOLARIDADE
#anosest
#Categorias: 0= 11 anos ou mais de estudo; 1= 8 a 10 anos de estudo; 3= menos de 8 anos de estudo
tab1(anosest)
anosest<-factor(anosest)
```

#Variáveis clínicas#

```
###FORMA CLÍNICA
#diag
#Categorias: BB= borderline-borderline; BL= bordeline-lepromatoso; LL= lepromatoso-lepromatoso
tab1(diag)
diag<-factor(diag)
```

```
###NÚMERO DE LESÕES CUTÂNEAS INICIAIS
#nlesini
#Variável contínua no banco de dados

#Categorizada em 1= até 15 lesões e 2= mais de 15 lesões
nlesinicat<-ifelse(nlesini<=15,0,ifelse(nlesini>15,1,NA))
tab1(nlesinicat)
nlesinicat<-factor(nlesinicat)
```

```
###GRAU DE INCAPACIDADE INICIAL
#gini
#Categorias: 0= Grau 0 ; 1= Grau 1; 2= Grau 2
tab1(gini)
gini<-factor(gini)
```

```
###INDICE BACILOSCOPICO INICIAL
#ibini
#Variável continua no banco de dados

#Categorizada em 0= até 3 ; 1= maior que 3
ibinicat<-ifelse(ibini<=3,0,ifelse(ibini>3,1,NA))
tab1(ibinicat)
```



```

ibinicat<-factor(ibinicat)

#Categorizada em 0= até 1,5; 1= de maior que 1,5 até 3; 2= maior que 3
ibinicat2<-ifelse(ibini<=1.5,0,ifelse(ibini>1.5&ibini<=3.0,1,ifelse(ibini>3.01,2,NA)))
tab1(ibinicat2)
ibinicat2<-factor(ibinicat2)

###EDEMA
#edema
#Categorizada em 0= ausencia; 1= presença
tab1(edema)
edema<-factor(edema)

###CIANOSE
#cianose
#Categorizada em 0= ausencia; 1= presença
tab1(cianose)
cianose<-factor(cianose)

#Variáveis dos quadros reacionais #

###REAÇÃO
#rea
#Categorizada em 0= ausencia; 1= presença
tab1(rea)
rea<-factor(rea)

###REAÇÃO REVERSA
#rr
tab1(rr)
rr<-factor(rr)

###ERITEMA NODOSO LEPRÓTICO
#enl
#Categorizado em 0= ausencia; 1= presente
tab1(enl)
enl<-factor(enl)
#ver ordem dos fatores no banco
levels(sexo)
levels(giini)

#####Curva de Risco e Kaplan-Meier #####

#Kaplan-Meier#

require(survival)
y<-Surv(tempoinc,status)
KM <- survfit(y ~ 1, data = incap)
KM
#Tabela k Meier
summary(KM)

#Gráfico da Função de Risco para as incapacidades após a alta#

plot(KM,conf.int=F,fun="cumhaz",xaxt="n",xlab = "Período de seguimento (meses)", ylab = "Risco acumulado",
main = "Curva de risco para piora das incapacidades")
axis(1, seq(0,120,12), seq(0,120,12))

# Kaplan-Meier estratificado pelas variáveis categóricas, gráficos e log rank e avaliação do percentil 90 e Intervalo de confinça#

library(RcmdrPlugin.survival)##Para obter os IC dos tempo no percentil 90

```

#Variáveis Sócio-demográficas#

####Sexo

```

KMsexo<-survfit(y~sexo, data=incap)
plot(KMsexo, conf.int=F, xlab="sexo",ylab="S(t)",col=c("blue","red"),lty=c(1,2))
legend(x="bottomleft",legend=c("fem","masc"),col=c("blue","red"),lty=c(1,2), title="SEXO",bty="n")
logrank<-survdifff(Surv(tempoinc,status)~sexo,data=incap)
logrank
summary (KMsexo)
quantile(KMsexo, quantiles=c(.25,.5,.90))

```

####Idade categorizada

```

KMidadecat<-survfit(y~idadecat,data=incap)
plot(KMidadecat, conf.int=F, xlab="idade categ",ylab="S(t)",col=c("blue","red","green","black"), lty=c(1,4))
legend(x="bottomleft",legend=c("até 15 anos","16 a 29 anos","30 a 39 anos","mais de 40 anos"),col=c("blue","red","green","black"),lty=c(1,4), title="Idade categ",bty="n")
logrank<-survdifff(Surv(tempoinc,status)~idadecat,data=incap)
logrank
summary (KMidadecat)
quantile(KMidadecat, quantiles=c(.25,.5,.90))

```

####Escolaridade

```

KManosest<-survfit(y~anosest, data=incap)
plot(KManosest, conf.int=F, xlab="sexo",ylab="S(t)",col=c("blue","red","black"),lty=c(1,3))
legend(x="bottomleft",legend=c(">11 anos","8 a 10 anos","<8 anos"),col=c("blue","red","black"),lty=c(1,3),
title="ESCOLARIDADE",bty="n")
logrank<-survdifff(Surv(tempoinc,status)~anosest,data=incap)
logrank
summary(KManosest)
quantile(KManosest, quantiles=c(.10,.5,.90))

```

#Variáveis Clínicas da Hanseníase#

####Forma Clínica da Hanseníase

```

KMdiag<-survfit(y~diag,data=incap)
plot(KMdiag, conf.int=F, xlab="Diagnóstico",ylab="S(t)",col=c("blue","red","black"), lty=c(1,3))
legend(x="bottomleft",legend=c("BB","BL","LL"),col=c("blue","red","black"),lty=c(1,3), title="DIAGNÓSTICO CLÍNICO",bty="n")
logrank<-survdifff(Surv(tempoinc,status)~diag,data=incap)
logrank
summary(KMdiag)
quantile(KMdiag, quantiles=c(.25,.5,.90))

```

####Número de lesões cutâneas iniciais

```

KMnlesinicat<-survfit(y~nlesinicat,data=incap)
plot(KMnlesinicat, conf.int=F, xlab="n lesões cutâneas",ylab="S(t)",col=c("blue","red"), lty=c(1,2))
legend(x="bottomleft",legend=c("até 15","mais de 15"),col=c("blue","red"),lty=c(1,2), title="Número de lesões cutâneas categ",bty="n")
logrank<-survdifff(Surv(tempoinc,status)~nlesinicat,data=incap)
logrank
summary (KMnlesinicat)
quantile(KMnlesinicat, quantiles=c(.25,.5,.90))

```

####Índice Baciloscópico Inicial

##IB em 2 categorias

```

KMibinicat<-survfit(y~ibinicat,data=incap)
plot(KMibinicat, conf.int=F, xlab="IB inicial",ylab="S(t)",col=c("blue","red"), lty=c(1,2))
legend(x="bottomleft",legend=c("1 a 3+","maior 3+"),col=c("blue","red"),lty=c(1,2), title="IB inicial categor",bty="n")
logrank<-survdifff(Surv(tempoinc,status)~ibinicat,data=incap)
logrank
summary (KMibinicat)
quantile(KMibinicat, quantiles=c(.25,.5,.90))

```

##IB em 3 categorias

```

KMibinicat2<-survfit(y~ibinicat2,data=incap)

```

```

plot(KMibinicat2, conf.int=F, xlab="IB inicial",ylab="S(t)",col=c("blue","red","black"), lty=c(1,3))
legend(x="bottomleft",legend=c("até 1,5+",">1,5+ a 3+","maior 3+"),col=c("blue","red","black"),lty=c(1,3), title="IB
inicial categor",bty="n")
logrank<-survdifff(Surv(tempoinc,status)~ibinicat2,data=incap)
logrank
summary (KMibinicat2)
quantile(KMibinicat2, quantiles=c(.25,.5,.90))

#### Grau de Incapacidade Inicial
KMgiini<-survfit(y~giini,data=incap)
plot(KMgiini, conf.int=F, xlab="GI inicial",ylab="S(t)",col=c("blue","red","black"), lty=c(1,3))
legend(x="bottomleft",legend=c("0","1","2"),col=c("blue","red","black"),lty=c(1,3), title="GRAU DE INCAPACIDADE
INICIAL",bty="n")
logrank<-survdifff(Surv(tempoinc,status)~giini,data=incap)
logrank
summary (KMgiini)
quantile(KMgiini, quantiles=c(.25,.5,.90))

####Edema
KMedema<-survfit(y~edema,data=incap)
plot(KMedema, conf.int=F, xlab="edema",ylab="S(t)",col=c("blue","red"), lty=c(1,2))
legend(x="bottomleft",legend=c("ausente","presente"),col=c("blue","red"),lty=c(1,2), title="EDEMA DE
MEMBROS INFERIORES",bty="n")
logrank<-survdifff(Surv(tempoinc,status)~edema,data=incap)
logrank
summary(KMedema)
quantile(KMedema, quantiles=c(.25,.5,.90))

####Cianose
KMcianose<-survfit(y~cianose,data=incap)
plot(KMcianose, conf.int=F, xlab="cianose",ylab="S(t)",col=c("blue","red"), lty=c(1,2))
legend(x="bottomleft",legend=c("ausente","presente"),col=c("blue","red"),lty=c(1,2), title="CIANOSE DE
EXTREMIDADES",bty="n")
logrank<-survdifff(Surv(tempoinc,status)~cianose,data=incap)
logrank
summary(KMcianose)
quantile(KMcianose, quantiles=c(.25,.5,.90))

#Variáveis dos Quadros Reacionais#

####Presença de Reação
KMrea<-survfit(y~rea,data=incap)
plot(KMrea, conf.int=F, xlab="Reação",ylab="S(t)",col=c("blue","red"), lty=c(1,2))
legend(x="bottomleft",legend=c("ausente","presente"),col=c("blue","red"),lty=c(1,2), title="Presença de Quadros
Reacionais",bty="n")
logrank<-survdifff(Surv(tempoinc,status)~rea,data=incap)
logrank
summary(KMrea)
quantile(KMrea, quantiles=c(.25,.5,.90))

####Reação Reversa
KMrr<-survfit(y~rr,data=incap)
plot(KMrr, conf.int=F, xlab="reação reversa",ylab="S(t)",col=c("blue","red"), lty=c(1,2))
legend(x="bottomleft",legend=c("não","sim"),col=c("blue","red"),lty=c(1,2), title="Reação Reversa",bty="n")
logrank<-survdifff(Surv(tempoinc,status)~rr,data=incap)
logrank
summary(KMrr)
quantile(KMrr, quantiles=c(.25,.5,.90))

####Eritema Nodoso
KMenl<-survfit(y~enl,data=incap)
plot(KMenl, conf.int=F, xlab="enl",ylab="S(t)",col=c("blue","red"), lty=c(1,2))
legend(x="bottomleft",legend=c("não","sim"),col=c("blue","red"),lty=c(1,2), title="eritema nodoso
hansênico",bty="n")
logrank<-survdifff(Surv(tempoinc,status)~enl,data=incap)
logrank
summary(KMenl)

```

```

quantile(KMenI, quantiles=c(.25,.5,.90))
####Neurite
KMneurite<-survfit(y~neurite,data=incap)
plot(KMneurite, conf.int=F, xlab="neurite", ylab="S(t)", col=c("blue", "red"), lty=c(1,2))
legend(x="bottomleft", legend=c("não", "sim"), col=c("blue", "red"), lty=c(1,2), title="neurite", bty="n")
logrank<-survdiff(Surv(tempoinc,status)~neurite,data=incap)
logrank
summary(KMneurite)
quantile(KMneurite, quantiles=c(.25,.5,.90))

```

Gráfico do risco de incapacidades pelas variáveis categóricas

#Variáveis Socio-demográficas

##Sexo

```

plot(KMsexo, lty = 1:2, fun = "cumhaz", col = c("blue", "red"), ylab = "Risco", xlab = "Dias", conf.int = F)
legend(x="topleft", legend=c("Fem", "Masc"), col = c("blue", "red"), lty=c(1,2), title="Risco segundo sexo", bty="n")

```

##Idade categorizada

```

plot(KMidadecat, lty = 1:4, fun = "cumhaz", col = c("blue", "red", "green", "black"), ylab = "Risco", xlab = "Dias",
conf.int = F)
legend(x="topleft", legend=c("até 15 anos", "16 a 29 anos", "30 a 39 anos", "mais de 40
anos"), col=c("blue", "red", "green", "black"), lty=c(1,4), title="Risco segundo idade", bty="n")

```

##Escolaridade

```

plot(KManoset, lty = 1:3, fun = "cumhaz", col = c("blue", "red", "black"), ylab = "Risco", xlab = "Dias", conf.int = F)
legend(x="topleft", legend=c("11 anos ou mais", "entre 8 e 10 anos", "menos de 8 anos"), col =
c("blue", "red", "black"), lty=c(1,3), title="Risco segundo a escolaridade", bty="n")

```

#Variáveis Clínicas

##Forma clínica

```

plot(KMdiag, lty = 1:3, fun = "cumhaz", col = c("blue", "red", "black"), ylab = "Risco", xlab = "Dias", conf.int = F)
legend(x="topleft", legend=c("BB", "BL", "LL"), col = c("blue", "red", "black"), lty=c(1,3), title="Risco segundo
diagnóstico clínico", bty="n")

```

##Número de lesões cutâneas iniciais

```

plot(KMnlesinicat, lty = 1:2, fun = "cumhaz", col = c("blue", "red"), ylab = "Risco", xlab = "Dias", conf.int = F)
legend(x="topleft", legend=c("até 15 lesões", "mais de 15 lesões"), col = c("blue", "red"), lty=c(1,2), title="Risco
segundo o número de lesões cutâneas", bty="n")

```

##Índice baciloscópico inicial categorizado

```

plot(KMibinicat, lty = 1:2, fun = "cumhaz", col = c("blue", "red"), ylab = "Risco", xlab = "Dias", conf.int = F)
legend(x="topleft", legend=c("até 3 +", "mais de 3 +"), col = c("blue", "red"), lty=c(1,2), title="Risco segundo o Índice
baciloscópico inicial", bty="n")

```

##Edema

```

plot(KMedema, lty = 1:2, fun = "cumhaz", col = c("blue", "red"), ylab = "Risco", xlab = "Dias", conf.int = F)
legend(x="topleft", legend=c("ausente", "presente"), col = c("blue", "red"), lty=c(1,2), title="Risco segundo a presença
de edema de membros inferiores", bty="n")

```

##Cianose

```

plot(KMcianose, lty = 1:2, fun = "cumhaz", col = c("blue", "red"), ylab = "Risco", xlab = "Dias", conf.int = F)
legend(x="topleft", legend=c("ausente", "presente"), col = c("blue", "red"), lty=c(1,2), title="Risco segundo a presença
de cianose de extremidades", bty="n")

```

##Grau de incapacidade Inicial

```

plot(KMgiini, lty = 1:3, fun = "cumhaz", col = c("blue", "red", "black"), ylab = "Risco", xlab = "Dias", conf.int = F)
legend(x="topleft", legend=c("0", "1", "2"), col = c("blue", "red", "black"), lty=c(1,3), title="Risco segundo GI no início do
tratamento", bty="n")

```

#Variáveis dos quadros reacionais

##Presença de Reação

```
plot(KMrea, lty = 1:2, fun = "cumhaz", col = c("blue", "red"), ylab = "Risco", xlab = "Dias", conf.int = F)
legend(x="topleft", legend=c("ausente", "presente"), col = c("blue", "red"), lty=c(1,2), title="Risco segundo a presença
de Quadros Reacionais", bty="n")
```

##Reação Reversa

```
plot(KMrr, lty = 1:2, fun = "cumhaz", col = c("blue", "red"), ylab = "Risco", xlab = "Dias", conf.int = F)
legend(x="topleft", legend=c("ausente", "presente"), col = c("blue", "red"), lty=c(1,2), title="Risco segundo a presença
de Reação Reversa", bty="n")
```

##Eritema Nodoso

```
plot(KMenl, lty = 1:2, fun = "cumhaz", col = c("blue", "red"), ylab = "Risco", xlab = "Dias", conf.int = F)
legend(x="topleft", legend=c("ausente", "presente"), col = c("blue", "red"), lty=c(1,2), title="Risco segundo a presença
de Eritema Nodoso", bty="n")
```

#Análise bivariada pelo Modelo de COX #

#Variáveis Sócio-demográficas

##Idade contínua

```
moduniidade<-coxph(y~idade, data=incap,x=T)
summary(moduniidade)
```

##Sexo

```
modunisexo<-coxph(y~sexo, data=incap,x=T)
summary(modunisexo)
```

##Escolaridade

```
modunianosest<-coxph(y~factor(anosest), data=incap,x=T)
summary(modunianosest)
```

#Variáveis Clínicas

##Forma clínica

```
modunidiag<-coxph(y~diag, data=incap,x=T)
summary(modunidiag)
```

##Número de lesões cutâneas

```
moduninlesinicat<-coxph(y~nlesinicat, data=incap,x=T)
summary(moduninlesinicat)
```

##Índice bacilosκόpico

```
moduniibini<-coxph(y~ibini, data=incap,x=T)
summary(moduniibini)
```

##Edema

```
moduniedema<-coxph(y~edema, data=incap,x=T)
summary(moduniedema)
```

##Cianose

```
modunicianose<-coxph(y~cianose, data=incap,x=T)
summary(modunicianose)
```

##Grau de incapacidade inicial

```
modunigiini<-coxph(y~factor(giini), data=incap,x=T)
summary(modunigiini)
```

#Variáveis dos quadros reacionais

##Presença de Reação

```
modunirea<-coxph(y~rea, data=incap,x=T)
summary(modunirea)
```

##Reação Reversa

```
modunirr<-coxph(y~factor(rr), data=incap,x=T)
summary(modunirr)
```

```
##Eritema Nodoso
modunienl<-coxph(y~factor(enl), data=incap,x=T)
summary(modunienl)
```

```
##Neurite
modunineurite<-coxph(y~factor(neurite), data=incap,x=T)
summary(modunineurite)
```

#Análise multivariada pelo Modelo de COX#

```
#####modelo vazio
mod0<-coxph(y~1, data=incap,x=T)
summary(mod0)
```

```
#####modelo saturado
modsat<-coxph(y~id, data=incap)
summary(modsat)
anova(mod0,modsat, test="Chisq") #para ver a log lik do modelo saturado
```

```
#####modelo cheio incapacidade
modcheio<-
coxph(y~factor(sexo)+idade+factor(anosest)+factor(diag)+factor(cianose)+ibini+factor(edema)+factor(nlesinicat)+
factor(gini)+factor(rea)+factor(rr)+factor(enl),data=incap,x=T)
summary(modcheio)
```

#####Modelos hierarquizados#####

```
#####MODELO 1: variaveis demográficas
mod1<-coxph(y~factor(sexo)+idade+factor(anosest),data=incap,x=T)
summary(mod1)
#retirando escolaridade
mod1a<-coxph(y~factor(sexo)+idade,data=incap,x=T)
summary(mod1a)
```

```
#####MODELO 2: variáveis da hanseníase clínica
mod2<-
coxph(y~factor(sexo)+idade+factor(diag)+factor(gini)+factor(cianose)+factor(edema)+factor(nlesinicat)+ibini,data
=incap,x=T)
summary(mod2)
#retirando IB
mod2a<-
coxph(y~factor(sexo)+idade+factor(diag)+factor(gini)+factor(cianose)+factor(edema)+factor(nlesinicat),data=inca
p,x=T)
summary(mod2a)
#retirando diagnóstico clínico
mod2b<-
coxph(y~factor(sexo)+idade+factor(gini)+factor(cianose)+factor(edema)+factor(nlesinicat),data=incap,x=T)
summary(mod2b)
#retirando edema
mod2c<-coxph(y~factor(sexo)+idade+factor(gini)+factor(cianose)+factor(nlesinicat),data=incap,x=T)
summary(mod2c)
#retirando cianose
mod2d<-coxph(y~factor(sexo)+idade+factor(gini)+factor(nlesinicat),data=incap,x=T)
summary(mod2d)
```

```
#ANOVA modelo 2
anova(mod2,mod2a,mod2b,mod2c,mod2d,test="Chisq")
```

```
#####MODELO 3: variáveis dos episódios reacionais
mod3<-
coxph(y~factor(sexo)+idade+factor(gini)+factor(nlesinicat)+factor(rea)+factor(rr)+factor(enl)+factor(neurite),data=i
ncap,x=T)
summary(mod3)
#retirando presença de reação
```

```

mod3a<-
coxph(y~factor(sexo)+idade+factor(gini)+factor(nlesinicat)+factor(rr)+factor(enl)+factor(neurite),data=incap,x=T)
summary(mod3a)
#retirando enl
mod3b<- coxph(y~factor(sexo)+idade+factor(gini)+factor(nlesinicat)+factor(rr)+factor(neurite),data=incap,x=T)
summary(mod3b)
#retirando RR
mod3c<- coxph(y~factor(sexo)+idade+factor(gini)+factor(nlesinicat)+factor(neurite),data=incap,x=T)
summary(mod3c)

```

##Retirando os dois indivíduos com missing na variável número de lesões cutâneas iniciais

##Para ANOVA

```

banco <- banco[banco$Id != 2 & banco$Id != 400,]
incap2<-incap[incap$Id!=102&incap$Id!=141,]
attach(incap2)
fix(incap2)
y<-Surv(tempoinc,status)
KM <- survfit(y ~ 1, data = incap2)
summary(KM)

```

###ANOVA dos modelos 1 2 3

```

mod1as<-coxph(y~factor(sexo)+idade,data=incap2,x=T)
summary(mod1as)
mod2ds<-coxph(y~factor(sexo)+idade+factor(gini)+factor(nlescutcat),data=incap2,x=T)
summary(mod2ds)
mod3cs<- coxph(y~factor(sexo)+idade+factor(gini)+factor(nlescutcat)+factor(neurite),data=incap2,x=T)
summary(mod3cs)
#modelo vazio
modvazio<-coxph(y~1,data=incap2,x=T)
summary(modvazio)
#modelo saturado
modsats<-coxph(y~id, data=incap2)
summary(modsats)
anova(modvazio,modsats,mod1as,mod2ds,mod3cs,test="Chisq")

```

#####Análise dos Resíduos###

#Proporcionalidade pelos resíduos de Schoenfeld

```

zph<-cox.zph(mod3c)##Modelo 3 com todos os indivíduos
zph

```

#Avaliando a proporcionalidade das covariáveis e global pelos resíduos de Schoenfeld (Correlação linear entre o tempo de sobrevivência e o resíduo), para o Modelo 3.

```

zph<-cox.zph(mod3c)
zph

```

#Gráficos dos resíduos de Schoenfeld pelas covariáveis do Modelo 3

```

source("Rfunmar.r")
par(mfrow=c(2,3))

```

###Variáveis Sociodemográficas

```

#Sexo
plot(zph[1],main="sexo")
abline(h=mod3c$coef[1],lty=3)

```

```

#Idade
plot(zph[2],main="idade")
abline(h=mod3c$coef[2],lty=3)

```

###Variáveis Clínicas

```

#Grau de Incapacidade Inicial
plot(zph[3],main="gini")
abline(h=mod3c$coef[3],lty=3)

```

```

#Número de lesões cutâneas
plot(zph[4],main="nlescutcat")

```

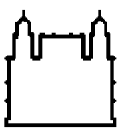
```
abline(h=mod3c$coef[4],lty=3)
```

```
###Variáveis da Reação
```

```
#Neurite
```

```
plot(zph[5],main="neurite")
```

```
abline(h=mod3c$coef[5],lty=3)
```

FICHA CLÍNICA DO DIAGNÓSTICO

NOME: _____ REGISTRO: _____

DATA: __/__/__ Peso ____ Kg Altura ____ m PA: ____ X ____ Temp ____ °C Pulso ____ bat/min.

Queixa Principal: _____

HISTORIA DA DOENÇA ATUAL: Início provável dos primeiros sintomas: __/__/__

Modo de manifestação dos primeiros sintomas: Neurológico () Dermatológico () Ambos ()

HISTÓRIA PATOLÓGICA PREGRESSA

Tuberculose: S () N () Diabetes: S () N () Hipertensão: S () N () Cardiopatia: S () N ()

D. Respiratória: S () N () D. Renal: S () N () D. Reumatológica: S () N ()

D. Gastrointestinais: S () N () Hepatite Viral: S () N () A B C Data do Exame __/__/__

HIV: S () N () Data do exame __/__/__ Data do início anti-retrovirais __/__/__

Etilismo: S () N () Parou ____ (anos) Tabagismo: S () N () Parou ____ (anos)

Alergia: S () N () Especificar: _____

Vacinação recente: S () N () Especificar: _____

Observações: _____

ANAMNESE

Febre: S () N () Mal estar geral : S () N () Perda de peso: S () N () Parestesia : S () N ()

Queixas nasais : S () N () Queixas visuais: S () N () Edema : S () N () Mialgia: S () N ()

Dor testicular : S () N () Adenomegalia: S () N () Artralgia : S () N () Dor neural: S () N ()

Observações: _____

EXAME DERMATOLÓGICO

Lesões cutâneas- S () N () Local: 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Todos ()

Nº de Lesões- (1) (2-5) (5-10) (10-20) (>20)

Placa S () N () Bem delimit. S () N () Ulcerada S () N ()

Tamanho: comp.____ larg.____ cm Cor: eritematosa () violácea ()

Hiperestesia S () N () Hipoestesia S () N () Anestesia S () N ()

Mancha S () N () Bem delimitada S () N ()

Tamanho : comp.____ larg.____ cm

Eritematosa () Hipocrômica () Hiperocrômica. ()

Hiperestesia S () N () Hipoestesia S () N () Anestesia S () N ()

Tubérculo S () N () Pápulas S () N ()

Nódulos S () N () Inflamatórios S () N () Ulcerado S () N ()

Infiltração S () N () Localiz. () Difusa () Madarose- S () N ()

Área anestésica (Se não houver lesão) S () N ()

Cianose S () N () Mãos () Pés () Face ()

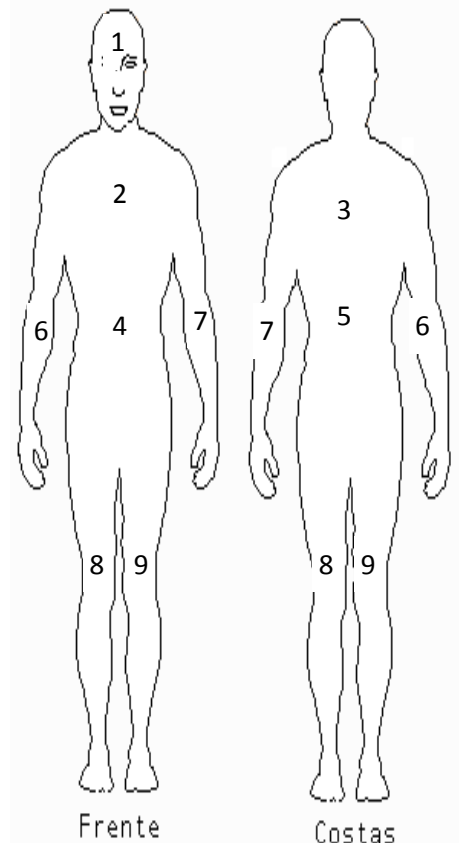
Edema S () N () MSD () MSE () MID () MIE () Face ()

Deformidades S () N () MSD () MSE () MID () MIE () Face ()

Reação S () N () Tipo: ENL () EM () RR () Neurite ()

Atípica () _____

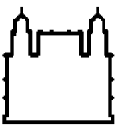
Observações: _____



Legenda: Mancha Placa Nódulo Tubérculo Infiltração

Úlcera Edema Pápulas Dormência Hiperestesia

Anestesia Linfadenomegalia Outras _____



MEDICAÇÕES EM USO

Medicamento: _____

MEDICAÇÕES PRESCRITAS

Primeira dose S () N () PQT MB () PB () Alternativo (): _____

PDN ____ mg/dia por ____ (dias) **PDN** ____ mg/dia por ____ (dias)

TAL ____ mg /dia por ____ (dias) **TAL** ____ mg /dia por ____ (dias)

PTX ____ mg/dia por ____ (dias) **Pulsoterapia ()** Ciclo _____

Outros: _____

CONDUTA

1- Exames: Hemograma (); EAS (); Bioquímica (); Parasitol. (); RX tórax (); RX extrem. ();

Soro () IB/IM (); Biópsia de Pele () Biópsia de Nervo () **Outros:** _____

2- Teste Mitsuda: () Data realização: ____/____/____ Leitura ____/____/____ Resultado ____mm

3- Encaminhar: Neuro (); Otorrino (); Oftalmo (); Prev. Incap. (); Serv. Social (); Internação ()

Outros: _____

Plano para o retorno: _____

Retorno ____/____/____

Ass. Dermatologista Hora ____:____ h

AVALIAÇÃO NEUROLÓGICA

Data ____/____/____ **Planilha clínica:** Sim () Não () **Planilha de dor neuropática:** Sim () Não ()

Exame neurológico: Normal (); Neurop. troncular () Neurop. Ramos cutâneos () Neurite ()

Dor Neuropática () **Outros:** _____

MEDICAÇÕES PRESCRITAS: **PDN** ____ mg/dia por ____ (dias) **PDN** ____ mg/dia por ____ (dias)

Amitriptilina ____ mg/dia por ____ (dias) Gabapentina ____ mg/dia por ____ (dias);

Carbamazep ____ mg/dia por ____ (dias); **Pulsoterapia: S () N ()** Ciclo _____

Outras: _____

Conduta: ENMG (), Biópsia nervo (); Ambulatório dor (); Ultrassom (); RMN (); QST (); LDF ();

Outros: _____

OBSERVAÇÕES: _____

Plano para o retorno: _____

Retorno ____/____/____

Ass. Neurologista Hora ____:____ h

6 ANEXO B: Ficha de avaliação fisioterápica

I. EXAME

1. Olho

madarose
 triquiase
 embaçamento
 dor espontânea
 sensação de areia
 lagofthalmia
 dor à palpação
 espes. neural
 tes. de Shimers
 sens. corneana

(S/N)	D	E

P=preservada d=diminuída

2. Face

parestesia
 força muscular
 prurido
 paralisia

(S/N)	D	E

3. Nariz

cong. nasal
 sang. nasal
 crostas nasais
 ulceração
 perfuração septal
 desabamento

(S/N)	D	E

4. Mãos

hidratação
 cianose
 fissuras
 úlceras
 dor
 calor
 rubor
 parestesia
 câimbras
 edema
 amiotrofia

(S/N)	D	E

5. Pés

hidratação
 cianose
 fissuras
 úlceras
 dor
 calor
 rubor
 parestesia
 câimbras
 edema
 amiotrofia

(S/N)	D	E

6. Laringe

rouquidão
 ulceração
 Obs.:

(S/N)

Registro _____

Data _____

AVALIAÇÃO NEURO-SENSORIO-MOTORA

II. ESCALA DE VALORES NO TESTE DE PROVA MUSCULAR

1. Mãos

abdutor 5º d
 1º int. dorsal
 lumbricais
 ext. do carpo
 abdutor c. pol

D	E

2. Pés

tib. anterior
 ext. longo halux
 ext. comum
 fibulares

D	E

Grau	Gradação de força muscular
0	Sem evidência de contração muscular
1	Evidência de contração muscular
2	Contração muscular presente Amplitude de movimento completa, c/ a gravidade eliminada.
3	Contração muscular presente Amplitude de movimento completa, contra a ação da gravidade.
4	Contração muscular presente Amplitude de movimento completa contra a ação da gravidade e resistência moderada.
5	Contração muscular presente Amplitude de movimento completa contra a ação da gravidade e resistência máxima.

2. Dor - Tipo	Grau
Espontânea	Leve
à Palpação	Moderada
Choc. A palpação	Intensa

3. Cores	Cores
Verde	Verm. F
Azul	Verm. E
Lilás	Preto

III. NERVOS PERIFÉRICOS

1. Espessamento

radial
 ulnar
 radial cut.
 mediano
 tibial post.
 fibulares
 sural
 sup. Orbit.
 auricular

(S/N)	D	E

2. Dor

radial
 ulnar
 radial cut.
 mediano
 tibial post.
 fibulares
 sural
 sup. orbit.
 auricular

Tipo/grau	D	E

3. Sensibilidade

Mãos

ulnar
 mediano
 radial
 radial cut.

D	E

Pés

sural
 peroneal
 Calcâneo
 plantar
 tibial

D	E

IV. DEFORMIDADES

1. Mãos

garra móvel
 úlceras
 mão caída
 anquilose
 reab. óssea
 pesc. cisne
 desv. cubital

(S/N)	D	E

2. Pés

úlceras
 par. artelhos
 pé caído
 reab. óssea
 ang. articular
 alt. marcha

(S/N)	D	E

3. Articulações

limitadas
 livres
 anquilosadas
 mão-reacional
 outros

(S/N)	D	E

V. GRAU INCAPACIDADE

	MS	ASA
0		
1		
2		
3		

VI. ÍNDICE INCAPACIDADE

VII. CONDUTA

1. Mãos

imobilização
 hidratação
 fêrulas
 curativo
 exercício

(S/N)	D	E

2. Pés

imobilização
 palmilha
 hidratação
 fêrulas
 curativo
 exercício

(S/N)	D	E

3. Nariz

soro
 corticóide
 outra medic.

(S/N)	D	E

4. Olho

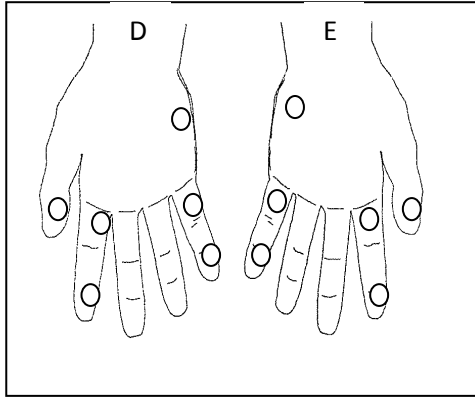
exercício
 hidratação
 outra medic.

(S/N)	D	E

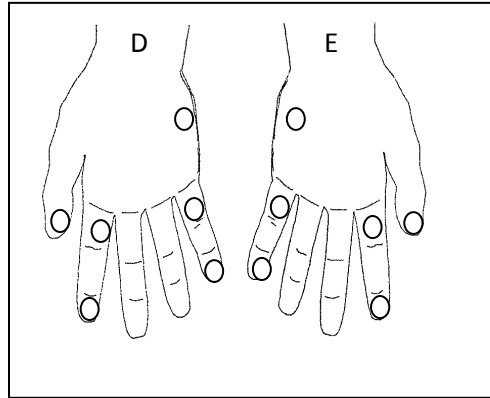
Assinatura e Carimbo

MONITORAMENTO SENSITIVO

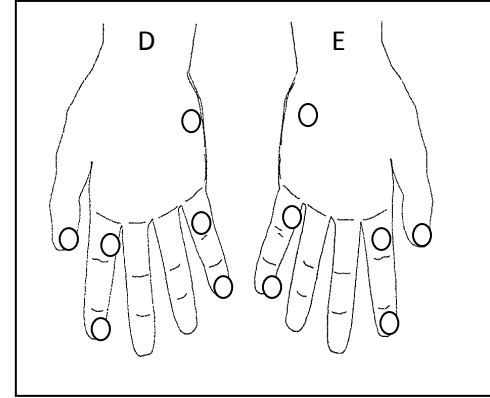
Data ___/___/___



Data ___/___/___

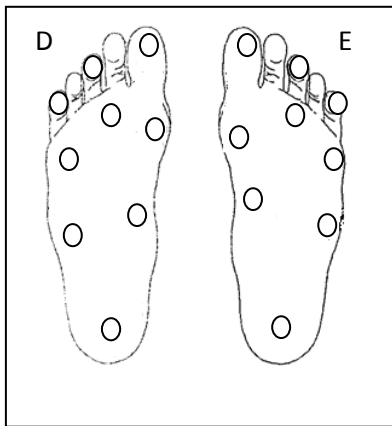


Data ___/___/___

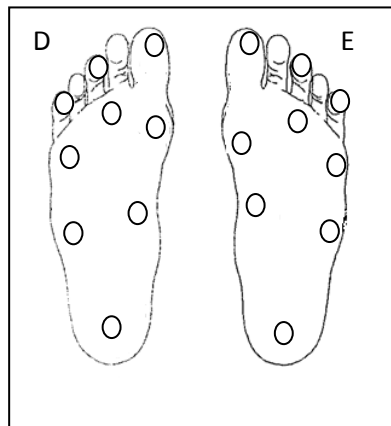


Legenda: Monofilamentos: Seguir cores **Garra Móvel :** M **Garra Rígida:** R **Reabsorção:**  **Ferida:** 

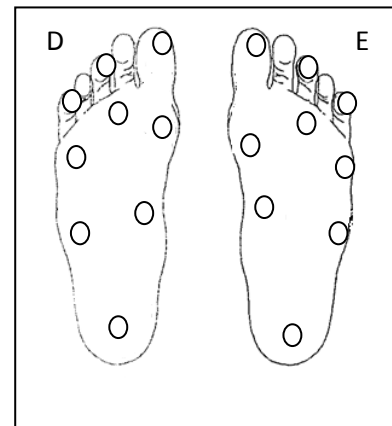
Data ___/___/___



Data ___/___/___

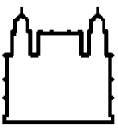


Data ___/___/___



Legenda: Monofilamentos: Seguir cores **Garra Móvel :** M **Garra Rígida:** R **Reabsorção:**  **Ferida:** 

ANEXO C: Ficha de atendimento e acompanhamento dos contatos



FICHA DE INVESTIGAÇÃO CLÍNICA-EPIDEMIOLÓGICA DE COMUNICANTE

Data: ___/___/_____

1. CASO ÍNDICE: _____

Nº. de Registro _____ Bacteriologia: Negativa Positiva IB _____

Forma Clínica: NP I TT BT BB BL LL

2. IDENTIFICAÇÃO DO COMUNICANTE:

Nome: _____ Registro: _____

Nome do pai: _____

Nome da mãe: _____

Data de Nascimento: ___/___/_____ Idade: _____ Cor: _____ Sexo: F M

Estado Civil: _____ Nacionalidade: _____ Naturalidade: _____

Residência Atual: _____

Bairro: _____ Município: _____

Tempo de residência: _____ (Anos, Meses) Telefone _____

Res. Anterior: Bairro: _____ Município: _____ Estado: _____

Tempo de residência anterior: _____ (Anos, Meses)

3. OCUPAÇÃO: _____

Situação Sócio Econômica atual: Desempregado Aposentado

Auxílio-doença Autônomo Não trabalha

Empregado c/ carteira assinada Empregado s/carteira assinada

4. RENDA FAMILIAR: (Salário Mínimo)

Menor que 1 1 a 2 3 a 5 acima de 5

5. GRAU DE INSTRUÇÃO:

Analfabeto () Alfabetizado () 1º Grau Completo () 1º Grau Incompleto ()

2º Grau Comp. () 2º Grau Incomp. () Universidade Incomp. () Univer. Comp. ()

Pós-Graduação ()

Anos estudados: < 1 () ; 1 – 3 () ; 4 – 7 () ; 8 – 11 () ; ≥ 12 () .

