

RESSALVA

Atendendo solicitação do(a)
autor(a), o texto completo desta tese
será disponibilizado somente a partir
de 10/07/2022.

**UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
“JÚLIO DE MESQUITA FILHO”
FACULDADE DE MEDICINA**

Amanda Juliane Finardi

**Características clínicas, epidemiológicas,
espacial e filogeográfica das espécies causadoras
da hanseníase.**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Campus de Botucatu, para obtenção do título de Doutora em Doenças Tropicais.

Orientadora: Prof^a. Dr^a. Ida Maria Foschiani Dias Baptista
Coorientadora: Prof^a. Dr^a. Denise da Costa Boamorte Cortela

Botucatu

2020

Amanda Juliane Finardi

**Características clínicas, epidemiológicas, espacial
e filogeográfica das espécies causadoras da
hanseníase.**

**Tese apresentada à Faculdade de
Medicina, Universidade Estadual
Paulista “Júlio de Mesquita Filho”,
Campus de Botucatu, para
obtenção do título de Doutora em
Doenças Tropicais.**

Orientadora: Prof^a. Dr^a. Ida Maria Foschiani Dias Baptista

Coorientadora: Prof^a. Dr^a. Denise da Costa Boamorte Cortela

**Botucatu
2020**

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉC. AQUIS. TRATAMENTO DA INFORM.
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CÂMPUS DE BOTUCATU - UNESP

BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: ROSEMEIRE APARECIDA VICENTE-CRB 8/5651

Finardi, Amanda Juliane.

Características clínicas, epidemiológicas, espacial e filogeográfica das espécies causadoras da hanseníase / Amanda Juliane Finardi. - Botucatu, 2020

Tese (doutorado) - Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Faculdade de Medicina de Botucatu
Orientador: Ida Maria Foschiani Dias Baptista
Coorientador: Denise da Costa Boamorte Cortela
Capes: 20202008

1. Hanseníase. 2. Epidemiologia. 3. Medicina Tropical. 4. *Mycobacterium leprae*.

Palavras-chave: Epidemiologia; Geoespacial ; Hanseníase; *Mycobacterium leprae*; *Mycobacterium lepromatosis*.

COMISSÃO EXAMINADORA

Dra. Ida Maria Foschiani Dias Baptista
Presidente e Orientadora
Faculdade de Medicina de Botucatu (FMB)
Universidade Estadual Paulista (UNESP), Botucatu, SP.

Dr. Ricardo de Souza Cavalcante
Membro Titular
Faculdade de Medicina de Botucatu (FMB)
Universidade Estadual Paulista (UNESP), Botucatu, SP.

Dra. Luciana da Silva Ruiz Menezes
Membro Titular
Núcleo de Ciências Biomédicas – CLRII Bauru
Instituto Adolfo Lutz (IAL), Bauru, SP.

Dra. Lucia Alves de Oliveira Fraga
Membro Titular
DCBV-Departamento Ciências Básicas da Vida
UFJF/GV- Universidade Federal de Juiz de Fora - Campus Governador Valadares

Dr. Philip Noel Suffys
Membro Titular
Laboratório de Biologia Aplicado a Micobactérias.
Instituto Oswaldo Cruz Fiocruz (FIOCRUZ), Rio de Janeiro, RJ.

Data da Defesa: 10 de julho de 2020

Dedicatória

Gratidão a minha família!

A minha mãe Sônia Finardi por ser a pessoa mais forte, presente e encorajadora que conheço e por aceitar me acompanhar por essa jornada.

Ao meu avô Claudio Finardi, pelo imenso apoio e encorajamento ao longo da minha vida.

A minha orientadora Ida Maria Foschiani Dias Baptista, que ao longo desses 10 anos de convivência sempre confiou e acreditou em mim. Obrigada por me encorajar, amparar e ensinar, mesmo nos momentos em que eu me perdia. Obrigada por toda amizade, cuidado e carinho. Sou grata a vida por me presentear com a sua presença.

Agradecimentos

Agradeço ao universo pelo dom da vida!

Ao meu companheiro de vida Fábio, pela paciência, amor e por entender todos os momentos de ausência.

À Eloise, minha amiga, colaboradora e “tatinha” que a vida me presenteou, agradeço por todas as vezes que você me inspirou, pela paciência, incentivo, e apoio incondicional. A caminhada foi muito mais fácil e leve com você. Obrigada por ser presente em todos os momentos no laboratório, viagens e na vida! Sou muito grata pela nossa amizade.

Aos colegas Nathan, Gabriel, e especialmente a Ana Elisa, pela amizade, apoio e conhecimento compartilhado.

Ao Prof^o. Ricardo Cavalcante pela contribuição com as análises epidemiológicas e sugestões na construção desse trabalho, compartilhando todo seu conhecimento.

À minha co-orientadora Prof.^a Denise Cortella pelo incentivo ao longo da jornada e dedicação a esse estudo.

À amiga e colega de Pós-Graduação Babi Amorim, obrigada por toda ajuda ao longo do doutorado.

A Equipe Técnica de Patologia, em especial à Luciana, Gislaine e Luiza pelo apoio técnico.

À bióloga Priscila Balalai, pelo auxílio no laboratório de Biologia Molecular.

À Dr^a Charlotte Avanzi pelo auxílio nas análises dos dados moleculares.

Ao Dr^o Philip Suffys (FIOCRUZ/ RJ), por me receber no seu laboratório, e pelas valiosas discussões.

À Sidra Vasconcellos (FIOCRUZ/ RJ), pelas discussões e ajuda nas análises moleculares.

À Secretaria Municipal de Saúde de Rondonópolis/ MT, especialmente a Camila Reinas, pelo envio das informações Clínico-epidemiológicas e demográficas para realização desse estudo.

À Prof^a. Dr^a Eliane Ignotti por nos colocar em contato com a Profissional Camila Reinas.

À Seção Técnica de Pós-Graduação, em especial à secretária Bruna Jorgetto por toda atenção e respeito com os alunos.

À Dr^a Patricia Rosa e demais funcionários do Instituto Lauro de Souza Lima por abrir as portas dos laboratórios durante minha caminhada desde a Iniciação científica até o doutorado.

Ao Prof. Dr. Carlos Magno Castelo Branco pela generosidade em todos os momentos dessa caminhada e aos professores da Pós Graduação em Doenças Tropicais, pelo incentivo e saber compartilhado.

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (Capes) pela concessão da Bolsa de Estudo.

"Aos poucos a evolução das espécies descortina a trivialidade da existência humana. Para nós, seres humanos, ensina que somos resultado de pressões evolutivas em ação há milhares de anos, assim como qualquer outro ser vivo, do grilo a girafa. Nada temos de especial nesse sentido".

Theodosius Dobzhansky

Resumo

Apesar dos esforços, com a implementação de estratégias de controle e do importante progresso alcançado no manejo clínico e no tratamento, a hanseníase permanece endêmica no Brasil. O enfrentamento da doença é prioridade para o Ministério da Saúde (MS), sendo as principais estratégias de ação a detecção precoce de casos novos e o exame de contatos, com o intuito de prevenir as incapacidades físicas e favorecer a quebra na cadeia de transmissão. No entanto, mesmo na presença de um conjunto de ações, a hanseníase mantém parâmetros de alta endemicidade nas regiões Norte e Centro-Oeste. O estado do Mato Grosso, por exemplo, permanece como hiperendêmico há muitos anos, sendo que em 2018 a taxa de detecção geral do estado foi de 138.3/100mil habitantes. O presente estudo foi realizado por meio de duas abordagens distintas no Município de Rondonópolis/ Mato Grosso: A primeira se propôs a descrever e contextualizar a hanseníase em Rondonópolis (MT), a partir da análise do perfil clínico-epidemiológico e geográfico e assim realizar um diagnóstico das possíveis causas de manutenção da endemia. A segunda, identificar a presença de *M. lepromatosis* por meio da PCR Multiplex, com a finalidade de investigar sua distribuição e frequência. Na avaliação do perfil clínico-epidemiológico e espacial da hanseníase no período de 2011 a 2015 verificamos um predomínio de 59% de casos em homens com idade entre 35 e 59 anos. Observamos que 12% dos casos apresentaram grau de incapacidade no momento do diagnóstico e que 8% dos casos avaliados foram em menores de 15 anos. Na avaliação espacial observamos que a hanseníase está distribuída nos 5 setores administrativos do município, com as regiões Oeste e Norte apresentando grandes *clusters*, incluindo casos em menores de 15 anos. Na análise para a diferenciação entre isolados de *M. leprae* e *M. lepromatosis* a partir de um banco de DNA de pacientes com hanseníase, diagnosticados entre 2007 e 2010 em Rondonópolis, verificamos a existência de infecção mista com ambos os patógenos em pacientes com diferentes polos da doença. Notou-se que para os casos de infecção mista havia uma maior frequência em mulheres e casos paucibacilares. A análise multivariada mostrou também que ser mais jovem e ter menor índice baciloscópio nos tecidos foram fatores independentes para infecção pelo *M. lepromatosis*. Assim sendo, o conjunto de dados clínicos,

epidemiológicos e demográficos obtidos e avaliados sobre a hanseníase no município de Rondonópolis sugere que a existência de focos da doença e links de transmissão estejam subnotificados. Também se observou que a associação de casos de *M. lepromatosis* em mulheres e em indivíduos com menor idade é um fator que necessita ser melhor investigado com a finalidade de entender o porquê dessa relação.

Abstract

Despite efforts to implement control strategies and the important progress made in clinical management and treatment, leprosy remains endemic in Brazil. Fighting the disease is a priority for Ministry of Health of Brazil, main action strategies are the early detection of new cases and examination of contacts, in order to prevent physical disabilities and breaking of the transmission chain. However, even in the presence of a set of actions, leprosy maintains parameters of high endemicity in the North and Midwest regions in Brasil. The State of Mato Grosso, for example, has remained hyper-endemic for many years, and in 2018 the state's overall detection rate was 138.30/100,000 inhabitants. The present study was carried out using two different approaches in the City of Rondonópolis/ Mato Grosso: The first proposal, describes and contextualizes leprosy in Rondonópolis (MT), from the analysis of the clinical-epidemiological and geographical profile, as well as to carry out a diagnosis of the possible causes of maintenance of the endemic in the region. Secondly, to identify the presence of *M. lepromatosis* by means of PCR Multiplex, in order to investigate its distribution and frequency in the municipality. In assessing the clinical, epidemiological and spatial profile of leprosy in the period from 2011 to 2015, we found a predominance of 59% in men aged between 35 and 59 years. We observed that 12% of the cases had some disability grade at the moment of diagnosis and that 8% were in children under 15 years of age. In Spatial evaluation we observed that leprosy is distributed in 5 administrative sectors of the city, with the West and North regions presenting large clusters, including cases in children under the age of 15. In the analysis for the differentiation between *M. leprae* and *M. lepromatosis* isolates from a DNA bank of leprosy patients, diagnosed between 2007 and 2010 in Rondonópolis, there were mixed infection with both pathogens, in patients in different poles of the disease. It was noted that for cases of mixed infection there was a higher frequency in women and paucibacillary cases. Multivariate analysis also showed that being younger and having a lower bacilloscopic index in the tissues were independent factors for infection with *M. lepromatosis*. The set of clinical, epidemiological and demographic data obtained and evaluated on leprosy in the municipality of Rondonópolis suggests the existence of outbreaks of the disease and transmission links are underreported.

It was also observed that the association of *M. lepromatosis* cases in women and in younger individuals is a factor that needs to be further investigated in order to understand the factors of this predisposition.

Sumário

1.0 Introdução	16
2.0 Referencial Teórico.....	20
2.1 Breve Contextualização Histórica da Hanseníase.....	21
2.2 Aspectos da Microbiologia e do Genoma de <i>M. leprae</i> e <i>M.lepromatosis</i>	22
2.3 Formas Clínica e Tratamento da Hanseníase	25
2.4 Reações Hansênicas.....	27
2.5 Diagnóstico Laboratorial da Hanseníase	27
2.6 Epidemiologia da Hanseníase	29
2.6.1 No Mundo e no Brasil	29
2.6.2 Estado do Mato Grosso	31
2.7 Transmissão e Estudos Espaciais na Hanseníase.....	32
2.8 Referências Bibliográficas	34
3.0 Justificativa Geral da Tese	43
4.0 Objetivo Geral da Tese	46
1. 0 Objetivos Específicos do Capítulo.....	49
2.0 População e Métodos.....	50
2.1 Desenho do Estudo	51
2.2 Coleta de Dados Epidemiológicos	51
2.3 Classificação Clínica da Hanseníase	51
2.4 Coleta de Dados Sociodemográficos de Rondonópolis.....	51
2.5 Aprovação em Comitê de Ética em Pesquisa.....	52
2.6 Estrutura do Município de Rondonópolis: Geografia, Economia, Educação, Saneamento e Saúde	52
2.7 Análise Espacial	54
2.8 Análise Estatística	55
2.9 Critérios de Inclusão e Exclusão.....	55
3.0 Resultados	57
3.1 Análise do Perfil Clínico, Epidemiológico e Sociodemográfico da Hanseníase no Município de Rondonópolis/ MT.....	58
3.2 Avaliação de Casos de Hanseníase em Menores de 15 Anos no Município De Rondonópolis.....	63
3.3 Avaliação da População Geral com a População Acometida com Hanseníase no Município de Rondonópolis.....	67
3.4 Distribuição Espacial da Hanseníase no Município de Rondonópolis.....	71

4.0 Discussão	76
5.0 Conclusões	83
6.0 Referências Bibliográficas	85
Capítulo 2	89
1.0 Objetivos Específicos do Capítulo	90
2.0 População	91
2.1 Desenho de Estudo	92
2.2 Coleta de Amostras e Dados Clínicos Epidemiológicos e Sociodemográficos	92
3.0 Metodologia	93
3.1 Extração de DNA de Biópsias de Pele	94
3.3 Purificação das Bandas dos Fragmentos do Gene <i>hemN</i>	95
3.4 Sequenciamento dos Fragmentos do Gene <i>hemN</i>	96
3.5 Georreferenciamento e Análise Espacial	96
3.6 Análise Estatística	97
4.0 Resultados	98
4.1 Diferenciação Molecular entre Isolados de <i>M. leprae</i> e <i>M. lepromatosis</i>	99
4.2 Sequenciamento para Confirmação das Amostras de <i>M. lepromatosis</i>	99
4.3 Avaliação Clínico-Epidemiológica dos Isolados de <i>M. lepromatosis</i> Identificados no Município de Rondonópolis/ MT	103
5.0 Discussão	107
6.0 Conclusões	111
7.0 Referências Bibliográficas	113
9.0 Apêndices	115
9.1 Apêndice A- Eletroferograma do isolado MT83	116
9.3 Apêndice C- Eletroferograma MT264- Fita <i>Forward</i>	118
9.4 Apêndice D- Resultado da Comparação da sequência MT 264	119
10.0 Anexos	120
10.1 Anexo A- Ficha de Notificação do Sinan	121
10.2 Anexo B- Parecer CEP	122
10.3 Anexo C- Parecer Cep Alteração de Título de Projeto	124
10.4 Ficha de Entrevista para Coleta de Dados Clínicos e Socio Demográficos no Município de Rondonópolis no período de 2007-210	126

Lista de Figura

Introdução

Figura 1: Sintenia do genoma e principais características de <i>M. leprae</i> e <i>M. lepromatosis</i> . Os 126 contigs de <i>M. lepromatosis</i> são diferenciados pelas cores vermelha e laranja. As ligações entre <i>M. leprae</i> e <i>M. lepromatosis</i> são ocorrências BLAST, com dois tons de cinza para distinguir contigs individuais. Listras brancas indicam que não há acertos no BLAST e representam 5 a 6% das sequências específicas de cada genoma. Listras azuis claras indicam repetições dispersas em <i>M. leprae</i> . A linha preta indica uma variação estrutural confirmada entre <i>M. leprae</i> e <i>M. lepromatosis</i> . (Singh et. al., 2015)	20
---	----

Figura 02: Mapa de distribuição dos casos novos diagnosticados no período de 2018 pelo Globo.....	26
--	----

Capítulo 1

Figura 01: Mapa do município de Rondonópolis: visualização de sua localização dentro do estado do Mato Grosso e Brasil.....	44
--	----

Figura 02: Mapa das regiões administrativas do Município de Rondonópolis/ MT, segundo a divisão por setores Leste, Norte, Oeste, Sul e Centro-Oeste.....	48
---	----

Figura 03: Esquema representativo do número de casos novos notificados no período de 2011 a 2015 no município de Rondonópolis/ MT e do número de casos total excluídos e incluídos no estudo.....	51
--	----

Figura 04: Prevalência do sexo feminino em pacientes com hanseníase, diagnosticados entre os anos de 2011 e 2015, comparada a distribuição da população geral do município, em Rondonópolis/ MT. Dados da população geral obtido do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística, censo 2010. Letras diferentes indicam diferença estatística ($p < 0,05$), sendo A > B.....	61
--	----

Figura 05: Distribuição dos 765 pacientes com hanseníase, diagnosticados entre os anos de 2011 e 2015, comparada a distribuição da população geral do município, em Rondonópolis/ MT, conforme o grupo etário. Dados da população geral obtido do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística, censo 2010. Letras diferentes indicam diferença estatística ($p < 0,05$), sendo A > B.....	62
--	----

Figura 06: Distribuição dos 765 pacientes com hanseníase, diagnosticados entre os anos de 2011 e 2015, comparada a distribuição da população geral do município, em Rondonópolis/ MT, conforme a etnia. Dados da população geral obtido do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística, censo 2010. Letras iguais indicam semelhança ($p>0,05$) e letras diferentes indicam diferença estatística ($p<0,05$), sendo A > B.....63

Figura 07: Prevalência de moradores de zona rural em pacientes com hanseníase, diagnosticados entre os anos de 2011 e 2015, comparada a distribuição da população geral do município, em Rondonópolis/ MT. Dados da população geral obtido do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística, censo 2010. Letras diferentes indicam diferença estatística ($p<0,05$), sendo A > B.....64

Figura 08: Mapa da distribuição dos 731 casos novos diagnosticados em Rondonópolis/ MT de acordo com os setores de divisão administrativa do município.....65

Figura 09: Agrupamento espacial dos 731 casos novos diagnosticados em Rondonópolis/ MT de acordo com os setores de divisão administrativa do município.....66

Figura 10: Mapa ampliado dos 194 casos da Região Oeste. O mapa de calor a esquerda apresenta os *clusters* e o da direita a distribuição de cada caso de hanseníase.....67

Figura 11: Mapa com a distribuição dos casos de hanseníase em pacientes menores de 15 anos no município de Rondonópolis/ MT no período de 2011-2015 de acordo com os setores de divisão administrativa do município.....68

Capítulo 2

Figura 1: Relação filogenética da amostra MT83 (fita *forward*) com outras sequências de micobactérias depositadas no NCBI.....91

Figura 2: Relação filogenética da amostra MT264 (fita *reverse*) com outras sequências de micobactérias depositadas no NCBI.....92

Figura 3. Relação filogenética da amostra MT264 (fita *forward*) com as sequências depositadas no NCBI.....93

Figura 4. Distribuição espacial dos casos identificados como *M. lepromatosis* (losangos pretos) e infecção mista (*M. leprae* e *M. lepromatosis*) (pontos vermelhos)97

Lista de Tabelas

Capítulo 1

Tabela 01: Dados Sociodemográficos dos 765 casos diagnosticados com hanseníase no Município de Rondonópolis no período de 2011 a 2015.....53

Tabela 02: Dados Clínicos dos 765 casos diagnosticados com hanseníase no Município de Rondonópolis no período de 2011 a 2015.....55

Tabela 03: Distribuição dos casos diagnosticados em menores de 15 anos com hanseníase no município de Rondonópolis/ MT no período de 2011 a 2015, segundo a divisão por setores e variáveis estudadas.....57

Tabela 4. Fatores epidemiológicos e clínicos associados a idade menor ou igual a 15 anos em 765 pacientes com hanseníase, no município de Rondonópolis/ MT, entre os anos de 2011 e 2015.....59

Tabela 5. Análise multivariada dos fatores epidemiológicos e clínicos associados a idade menor ou igual a 15 anos em 765 pacientes com hanseníase, no município de Rondonópolis/ MT, entre os anos de 2011 e 2015.....60

Capítulo 2

Tabela 1: *Primers* e sequências específicas das regiões gênicas utilizadas na diferenciação entre *M. leprae* e *M. lepromatosis*.....86

Tabela 2: Resultado da *PCR Multiplex* para diferenciação entre *M. leprae* e *M. lepromatosis* em amostras de pacientes com diagnóstico de hanseníase, segundo os *alelos* 4 e 5 do STR 12-5.....90

Tabela 3: Características epidemiológicas, clínicas e laboratoriais de 88 pacientes com hanseníase no município de Rondonópolis/ MT, diagnosticados entre os anos de 2007 e 2010, conforme a espécie causadora da doença. Variáveis categóricas são apresentadas como número absoluto e porcentagem entre parênteses e contínuas como média e desvio padrão.....95

Tabela 4: Análise multivariada dos fatores associados à infecção pelo <i>M. lepromatosis</i> em 88 pacientes com hanseníase do município de Rondonópolis/ MT, diagnosticados entre os anos de 2007 e 2010.....	96
---	----

1.0 Introdução

Associadas à desigualdade socioeconômica, as doenças infecciosas estão distribuídas pelo globo sob o contraste econômico de cada região. Grande parte estão entre as Doenças Tropicais Negligenciadas (DTN), que atualmente compreendem vinte moléstias e são predominantes em países em desenvolvimento onde as condições de vida são precárias e o acesso a água tratada e saneamento não estão disponíveis a toda comunidade. Estima-se que mais de 1 bilhão de pessoas sejam acometidas pelas DTN em 149 países.^{1,2,3}

As DTN são causadas por vírus, bactérias, parasitas e fungos e estão presentes no Brasil, com destaque para as regiões Norte e Nordeste que apresentam a maior prevalência para essas doenças, pois são as áreas de maior pobreza e com menor índice de Desenvolvimento Humano.^{1,2,3}

Nesse contexto ressalta-se a hanseníase, uma doença infecciosa, transmissível e de caráter crônico, causada pelo *Mycobacterium leprae* (*M. leprae*), um bacilo que exibe tropismo tecidual para fagócitos na pele e células de Schwann dos nervos periféricos e apresenta um longo tempo de incubação (de 2 a 7 anos).^{4,5}

A hanseníase ainda persiste como problema de saúde pública no Brasil e atinge pessoas de qualquer sexo e/ou faixa etária, podendo apresentar evolução lenta e progressiva, e, quando não tratada, pode causar deformidades e incapacidades físicas muitas vezes irreversíveis.^{6,7}

Apesar dos esforços a partir da implementação de estratégias de controle e do importante progresso alcançado no manejo clínico com base na detecção precoce e no tratamento com a introdução da poliquimioterapia (PQT) a doença permanece endêmica no país.^{8,9,10,11}

Imprescindível evidenciar que a hanseníase está presente em populações com baixa instrução, com pouco acesso aos serviços de atenção básica em saúde, de assistência social e sanitária. Consideráveis fatores socioeconômicos também propiciam sua alta incidência, como por exemplo, o baixo investimento em prevenção, o isolamento geográfico e a dependência de serviços e

informações, que são escassas e afetam a capacidade da população de melhorar as condições da própria saúde.^{12,13,14}

O enfrentamento da hanseníase no Brasil é prioridade para o Ministério da Saúde (MS), sendo que as principais estratégias de ação são a detecção precoce de casos e os exames de contatos, com o intuito de prevenir as incapacidades físicas e favorecer a quebra da cadeia de transmissão.¹⁵

O Ministério da Saúde elaborou a Estratégia Nacional para Enfrentamento da Hanseníase 2019-2022 baseada na Estratégia Global para hanseníase 2016 - 2020 e tem como objetivo geral reduzir a carga da doença no país até o final de 2022. As metas são as seguintes:

- 1) reduzir para 30 o número total de crianças com grau 2 de incapacidade física;
- 2) reduzir para 8,83/1 milhão de habitantes a taxa de pessoas com grau 2 de incapacidade física;
- 3) implantar em todas as Unidades da Federação canais para registro de práticas discriminatórias às pessoas acometidas pela hanseníase e seus familiares.¹⁵

Os indicadores de saúde disponíveis no Brasil, extraídos a partir do Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN), revelaram em 2015 uma taxa de detecção geral de casos novos de hanseníase de 14,07/100.000 habitantes, sendo as regiões Norte (29,65/100.000 hab.), Nordeste (22,72/100.000 hab.) e Centro-Oeste (44,30/100.000 hab.) aquelas com as maiores taxas.¹⁶

O estado Mato Grosso, situado na região Centro-Oeste é considerado hiperendêmico para casos de hanseníase, apresentando as maiores taxas de prevalência e incidência da doença no país. No ano de 2015 a taxa de detecção foi de 93,0 casos /100.000 habitantes com registro de 3.037 casos novos da doença.¹⁷

Segundo dados da Secretaria Estadual de Saúde, o índice de detecção e o número de casos permanecem elevados. Em 2018, a taxa de detecção geral da doença no estado foi de 138,3 casos/100 mil habitantes, com 4.678 casos novos diagnosticados, sendo 195 em menos de 15 anos ^{.18,19}

O entendimento da dinâmica de transmissão da doença por meio de estudos com ênfase na identificação de *clusters* ao longo dos anos, bem como as características das pessoas afetadas e o modo como são diagnosticadas podem favorecer o desenvolvimento de estratégias e na implementação dos programas de controle da doença de acordo com as particularidades de cada região endêmica.

2.0 Referencial Teórico

2.1 Breve Contextualização Histórica da Hanseníase.

Inúmeros relatos demonstraram a existência da hanseníase na Índia, China e no Japão há mais de 4 mil anos. Documentos datados da época de Ramsés II, apontam para a presença da doença no Egito cerca de 4.300 a.C. Há ainda indícios de que a hanseníase sempre esteve ligada a muitas patologias dermatológicas que apresentavam algum tipo de descamação e que por isso era relatada como sinônimo de lupus, sífilis, vitiligo, escabiose, psoríase e elefantíase.^{19,20}

Na Idade Média (ano 585) foi instituído o isolamento compulsório do doente em virtude da alta prevalência da doença na Europa e no Oriente Médio. A partir desta medida, o doente era obrigado a usar vestimentas que o identificasse como tal e também fazer soar uma sineta ou matraca para avisar os sadios de sua aproximação.^{21,22}

Nos últimos anos, os estudos de genômica comparada elucidaram como a hanseníase espalhou-se pelo globo em associação com as migrações humanas.⁶ A Peste Negra por exemplo, chegou à Europa no século XIV por meio das migrações humanas e a hanseníase da mesma forma se expandiu pelo globo.^{23,24,25}

A rota da seda, portanto, teve importante contribuição para a disseminação da hanseníase no mundo e nas Américas a doença chegou no período pós-colonial, por meio do comércio de escravizados vindos da África.²⁵

O litoral do Brasil foi a porta de entrada pela qual os colonizadores portugueses e escravos introduziram a doença tendo seus primeiros registros na cidade do Rio de Janeiro no ano de 1600.¹⁹

Após os primeiros casos diagnosticados no Estado do Rio de Janeiro, outros focos foram identificados na Bahia e no Pará, no entanto, as primeiras iniciativas do governo colonial para a contenção da doença, só ocorreram dois séculos depois, com a regulamentação de combate à doença por ordem de D.

João VI. Essas ações de controle, porém se limitaram à construção de asilos e à assistência precária aos doentes.²⁶

Acredita-se que focos da hanseníase estavam associados a cidades com maior desenvolvimento econômico e político durante o período do Brasil colonial. Dessa forma, considera-se que o avanço agrícola, as novas terras colonizadas e a necessidade de mão de obra, resultaram na migração de doentes por todo o território brasileiro.²⁷

2.2 Aspectos da Microbiologia e do Genoma de *M. leprae* e *M.lepromatosis*.

Do ponto de vista microbiológico, o *M. leprae*, foi descrito pela primeira vez por Armauer Hansen em 1874, como a primeira bactéria relacionada a uma doença infecciosa em humanos e por muitos anos considerada como único patógeno responsável pela infecção. Isso inaugurou o campo da microbiologia médica, precedendo assim a descoberta de *Mycobacterium tuberculosis* (*M. tuberculosis*).²⁸

A impossibilidade do cultivo de *M. leprae* dificultou por muitos anos o desenvolvimento de estudos que permitissem uma ampla compreensão da doença. O sequenciamento completo do genoma do bacilo em 2001 inaugurou uma nova era na microbiologia, permitindo que testes laboratoriais fossem desenvolvidos para o diagnóstico precoce da infecção e identificação de marcadores moleculares geradores de informações sobre a epidemiologia e a dinâmica de transmissão da hanseníase. Permitiu ainda, a identificação de um microrganismo geneticamente semelhante que também foi associado à hanseníase, denominado de *Mycobacterium lepromatosis* (*M. lepromatosis*).^{29,30}

O *M. lepromatosis* foi identificado por Han em 2008 a partir da biópsia de um paciente Mexicano que apresentava a forma difusa da hanseníase, conhecida como fenômeno de Lucio.²⁸ A partir da identificação dessa nova micobactéria, foi conduzido um estudo no México que analisou 120 pacientes com hanseníase afim de identificar o patógeno causador da hanseníase, onde foi utilizado um banco de biópsias arquivadas. Nesse estudo identificou-se que

55 casos de hanseníase que anteriormente diagnosticados, foram causados na verdade por *M. lepromatosis* e em 14 casos ocorreram infecção Mista, ou seja, havia a presença de tanto da nova espécie *M. lepromatosis* quanto de *M. leprae*. Os dados desse trabalho mostraram ainda que os 14 casos de hanseníase na forma DLL foram causados por *M. lepromatosis*, mas também causaram a forma LL da hanseníase. Com base nos resultados observados levantou-se a hipótese da coexistência de *M. leprae* e *M. lepromatosis* em áreas endêmicas para hanseníase.³¹

Os dados genéticos disponibilizados inicialmente por Han et al 2008 forneceram elementos suficientes para confirmar a alta similaridade, e a estrita relação filogenética entre *M. leprae* e *M. lepromatosis*. Um conjunto de dados obtidos a partir da análise de 20 genes e pseudogenes demonstraram a diferença de 9.1% entre as espécies e forneceu dados substanciais para entender que a divergência entre ambos os patógenos ocorreram a 10 milhões de anos.^{31,32}

No entanto tais dados elucidaram poucas questões biológicas em torno desse novo patógeno. Dados quanto à biologia e a patogênese de *M. lepromatosis* ainda são limitados. Sabe-se da igual incapacidade de seu cultivo in vitro, característica também encontrada no *M. leprae*, e que ambos são álcool ácido-resistentes, e apresentam capacidade de infectar nervos periféricos.³²

Singh et al. 2015 realizaram o sequenciamento completo do genoma de *M. lepromatosis*, a partir da biópsia de um paciente com hanseníase no México, possibilitando a comparação genômica entre *M. leprae* e *M. lepromatosis*, tal comparação entre os genomas ampliou o entendimento sobre a sua biologia, permitindo a compreensão quanto a sua biologia, e a história evolutiva de ambos os patógenos que apesar de espécies distintas são estreitamente similares.³³

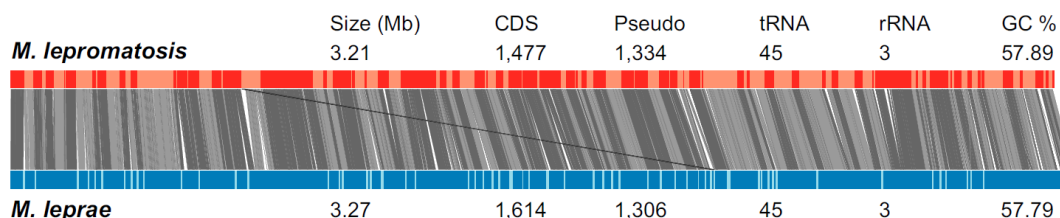


Figura 1: Sintonia do genoma e principais características de *M. leprae* e *M. lepromatosis*. Os 126 contigs de *M. lepromatosis* são diferenciados pelas cores vermelha e laranja. As ligações entre *M. leprae* e *M. lepromatosis* são ocorrências BLAST, com dois tons de cinza para distinguir contigs individuais. Listras brancas indicam que não há acertos no BLAST e representam 5 a 6% das sequências específicas de cada genoma. Listras azuis claras indicam repetições dispersas em *M. leprae*. A linha preta indica uma variação estrutural confirmada entre *M. leprae* e *M. lepromatosis*. (Singh et. al., 2015)

Os dados genéticos mostraram que um total de 94% da montagem do genoma de *M. lepromatosis* pode ser alinhada a cepa referência Tamil Nandu (TN) de *M. leprae*, mostrando haver colinearidade e sintonia em 92% dos genes e pseudogenes que estes compartilham e apresentam conteúdo C+G semelhantes.³³

Notou-se que os 3.206.741pb do genoma de *M. lepromatosis* Mx1-22A, estão representado em 126 contigs, e com apenas uma exceção, os demais estão alinhados ao genoma circular de 3.27mb de *M. leprae*. Quando avaliado o contig não alinhado ao genoma de *M. leprae*, pode-se observar que este apresenta 2.3kb e 5 pseudogenes micobacterianos. Assim podemos observar na Figura 1 que *M. lepromatosis* apresenta ao menos 1.477 genes que codificam proteínas e 1.334 pseudogenes.³³

Quando observadas as sequências repetitivas já descritas em *M. leprae*: *RLEP*: 37 cópias, *REPLEP*: 15 cópias, *LEPREP*: 8 cópias e *LEPRPT*: 5 cópias³⁰, o compartilhamento com *M. lepromatosis* é de 75 a 90% de homologia, em segmentos de até 350 nucleotídeos de comprimento, sendo que sequências mais conservadas são *LEPREP* e *LEPRPT* e a de menor homologia *REPLEP*.³³

Tabela 01: Comparação dos genomas de *M.leprae* e *M.lepromatosis*.

Características	<i>M.leprae</i>	<i>M.lepromatosis</i>
Tamanho do genoma	3.27	3.21
Sequências de Dna codificantes	1.614	1.477
Pseudogenes	1.306	1.334
tRNA	45	45
rRNA	3	3
CG%	57.79	57.89

Fonte: Shing et. al., 2015. www.pnas.org/cgi/doi/10.1073/pnas.1421504112

Esta análise evidencia que as quatro famílias de sequências repetitivas estavam presentes no ancestral comum mais recente (MRCA) de *M. leprae* e *M. lepromatosis* e que os níveis de conservação das repetições nas duas espécies são proporcionais ao número de cópias. Nenhum DNA repetitivo adicional foi detectado em *M. lepromatosis*.³³

As semelhanças microbiológicas e clínicas entre os dois organismos levaram Singh et. al.³² a propor que eles representassem um “Complexo *M. leprae*”, análogo as espécies que constituem o “Complexo *M. tuberculosis*”.

Entretanto, a sugestão de agrupar as duas espécies apresenta uma dificuldade, pois há diferenças revelada recentemente na escala do genoma na ordem de ~13%. Apesar dos patógenos causarem a hanseníase e o cultivo *in vitro* até o momento não ser possível, isso tende a agrupá-los, no entanto, a diferença genética é muito grande para ser ignorada^{29,33,37}

2.3 Formas Clínica e Tratamento da Hanseníase

Na presença da infecção, a maioria dos indivíduos apresenta resistência ao patógeno não desenvolvendo a doença. Nos indivíduos que adoecem a

infecção pode evoluir e se manifestar de diferentes formas dependendo da resposta imunológica específica do hospedeiro frente ao patógeno. ^{38,39,40}

O diagnóstico da hanseníase fundamenta-se em sinais cardinais, como a presença de manchas e lesões cutâneas sem sensibilidade, espessamento de nervos e a presença do patógeno em esfregaço ou cortes histológicos de tecido. A partir dessas informações são aplicadas classificações que auxiliam na compreensão e na terapêutica da doença. ^{38,39,40}

A classificação de Madri norteia-se pela divisão em dois grupos instáveis o Indeterminado (I) e o Dimorfo (D), e dois tipos estáveis e mutuamente incompatíveis, o Tuberculóide (T) e o Virchoviano (V).⁴¹

Outra forma de classificação na hanseníase foi proposta por Ridley e Jopling baseada em critérios imunológicos e histológicos e, inclui dois tipos polares estáveis e mutuamente excludentes, tuberculóide (TT) e virchovianos (VV) e o grupo dimorfo [dimorfo-tuberculóide, (DT); dimorfo-dirmorfo, (DD); e dimorfo virchoviano (DV)], bem como o grupo indeterminado, fase inicial, não granulomatosa da doença. ^{42,43}

A Organização Mundial da Saúde (OMS) também propôs uma classificação operacional para facilitar o trabalho de campo. Os pacientes com até 5 lesões foram classificados como paucibacilares (PB) e a presença de mais de cinco lesões como multibacilares (MB).⁴⁴

Atualmente o tratamento da hanseníase é feito por meio da Poliquimioterapia (PQT) que emprega esquemas apoiados na classificação operacional. Os pacientes PB, recebem 6 doses, distribuídas por 6 meses que incluem 1 dose de rifampicina 600 mg/mês e dapsona 100 mg/dia. Para os pacientes MB, são 12 doses, distribuídas ao longo de 1 ano, composta por clofazimina, 1 dose de 300 mg/mês e 50 mg/dia. ^{45,46}

2.4 Reações Hansênicas

As reações hansênicas podem ser definidas como manifestações clínicas resultantes de alterações no balanço imunológico entre o hospedeiro e patógeno. Esses episódios agudos, que afetam principalmente pele e nervos, são a principal causa de morbidade e incapacidade da função do nervo periférico. Essas reações são classificadas em dois tipos, de acordo com Ridley-Jopling⁵³: reação tipo 1 e reação tipo 2.⁴⁷

A reação tipo I está relacionada aos casos no espectro borderline da doença, após o início da terapêutica, e em geral, ocorre de forma precoce em pacientes DT. As lesões já existentes tornam-se eritemato-violáceas, sensíveis, intumescidas, elevadas e as máculas tornam-se placas. Comumente pode ocorrer comprometimento neural acentuado e grave causando perda de função e paralisia súbita.^{37,48}

A reação tipo II ou eritema nodoso hansênico reflete um processo inflamatório agudo que acomete os órgãos ou sistemas em que o bacilo esteja alojado. Este é caracterizado por episódios de febre, mal-estar, edemas, dor, insônia e até depressão. Pode ocorrer em pacientes MB, que não iniciaram o tratamento, apesar de ser mais frequente após o início do esquema terapêutico. Também pode ter uma relação com alta carga bacilar existente e a baixa eficácia na eliminação de restos bacilares.^{37,48}

O fenômeno de Lúcio ou eritema foi descrito por Lucio e Alvarado e se caracteriza pela reação necrosante da pele, particularmente na forma clínica difusa e sem nódulos da hanseníase. É considerado um terceiro tipo de episódio reacional, e é relativamente raro no Brasil. Países como México e América Central apresentam uma maior frequência desses casos.^{49,50,51,52,53,54}

2.5 Diagnóstico Laboratorial da Hanseníase

O diagnóstico laboratorial da hanseníase é um importante auxiliar no diagnóstico diferencial com outras doenças dermatoneurológicas, nos casos suspeitos de recidiva e na classificação para fins de tratamento. Nestes casos,

o exame de raspado intradérmico (baciloscopia) é o método comumente utilizado por ser de fácil execução, pouco invasivo e de baixo custo.⁵⁵

O raspado intradérmico é coletado dos lóbulos das orelhas direita e esquerda, cotovelos direito e esquerdo e em lesão suspeita. A coloração é feita pelo método de Ziehl-Neelsen e o resultado é apresentado sob a forma de índice baciloscópico (IB), numa escala que vai de 0 a 6+. A baciloscopia mostra-se negativa (IB=0) nas formas tuberculóide e indeterminada, fortemente positiva na forma virchowiana e revela resultado variável na forma dimorfa.⁵⁶

Outro método diagnóstico auxiliar é a identificação do principal antígeno de parede celular do *M. leprae*, o glicolípido fenólico 1 (PGL-1), que contribui para os estudos sobre a imunidade humoral na hanseníase. O teste é realizado por meio de ensaio imunoenzimático (ELISA - “Enzyme Linked Immunosorbent Assay”) para detecção de anticorpos IgM contra o PGL-I. A positividade do teste auxilia no diagnóstico da hanseníase incidindo sobre a carga bacilar do paciente, ou seja, nos pacientes MB a sensibilidade é de 70-90% e nos PB a sensibilidade é de aproximadamente 30% em virtude da baixa ou ausente produção de anticorpos.^{57,58}

Outra abordagem diagnóstica utiliza-se de sistemas de *PCR* a partir de sequências espécie-específicas de Ácido desoxirribonucleico (*DNA*) e Ácido ribonucleico (*RNA*) encontradas no genoma do *M. leprae* para a detecção sensível e específica dos bacilos. Vários antígenos/ regiões-alvo têm sido usados e a sensibilidade da reação de *PCR* para detecção do bacilo em pacientes PB tem aumentado.^{59,60,61}

O *PCR* em tempo real (*qPCR*) também vem sendo utilizado para detectar quantidades mínimas de *DNA* e *RNA*, a partir de vários tipos de materiais biológicos. O ensaio é simples, rápido, sensível e específico para a detecção de patógenos como o *M. leprae*.⁶²

2.6 Epidemiologia da Hanseníase

2.6.1 No Mundo e no Brasil

A OMS, nas últimas três décadas, vem desenvolvendo planos para o enfrentamento da hanseníase em países de todo o mundo. Gradativamente observa-se um progresso na detecção de casos novos e uma ampla difusão da PQT, evoluindo para o desenvolvimento de ações efetivas que visam a diminuição da carga local e global da doença. ⁶³

Em 2018 incluindo todos os países endêmicos prioritários, um total de 208.619 novos casos de hanseníase foi notificado em 127 países em comparação com 211.009 casos novos em 2017, representando uma pequena queda global de 1,2%. A prevalência global em 2018 foi reduzida em 8.501 casos quando comparado aos registrados no final de 2017. No entanto, foram observados aumentos significativos nas Américas, no Mediterrâneo Oriental, na Europa e no Pacífico Ocidental. ⁶⁴

Nesse mesmo ano, a região do Sudeste Asiático registrou 71% de todos os casos globais: 2 países - Índia (120.334 casos) e Indonésia (17.017 casos) contribuíram com 92% dos casos nessa região. E na Região das Américas, o Brasil registrou 28.660 casos, representando 93% de todos os casos novos. ⁶⁴

Combinados, Brasil, Índia e Indonésia foram responsáveis por 79,6% de todos os novos casos detectados globalmente. ⁶⁴

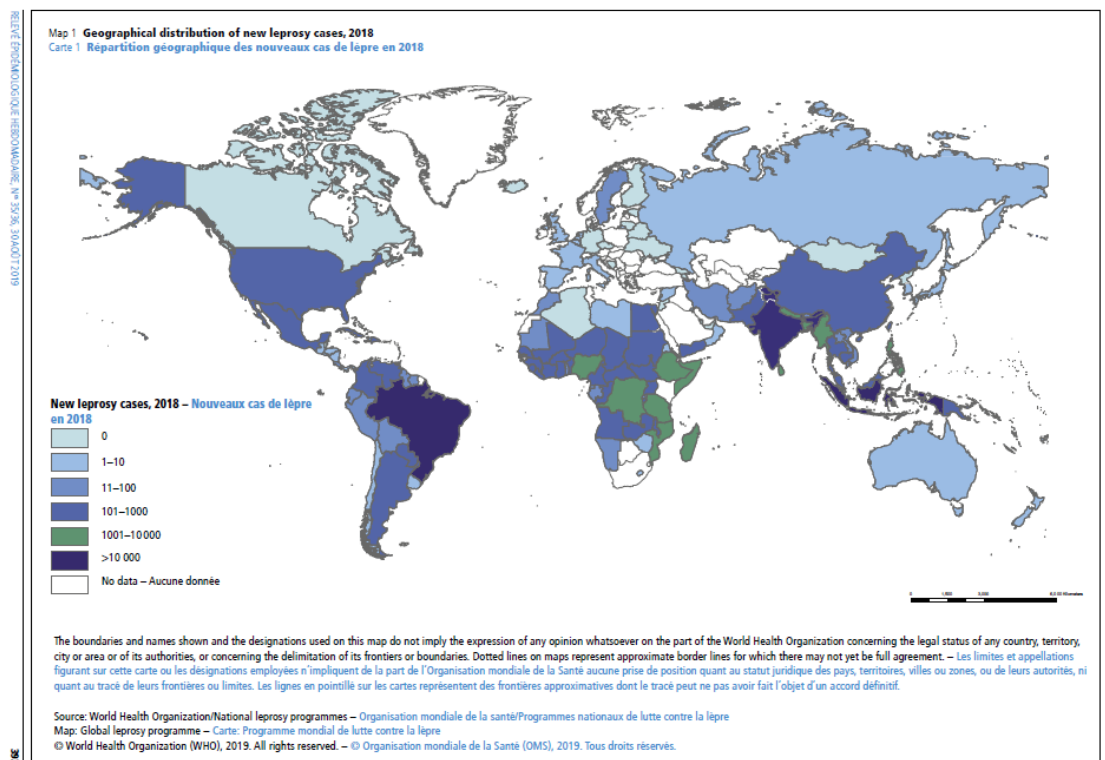


Figura 02: Mapa de distribuição dos casos novos diagnosticados no período de 2018 pelo globo. WHO. Weekly Epidemiological Record, Nos. 35/36, 30 August 2019.

No Brasil, entre os anos de 2009 a 2018 foram diagnosticados 311.384 casos novos de hanseníase. A taxa de detecção geral de casos novos apresentou uma redução de 30%, passando de 19,64 em 2009 para 13,70 por 100 mil habitantes em 2018, com um discreto aumento desse indicador a partir do ano de 2016. O país manteve-se no parâmetro de alta endemicidade, exceto nas regiões Sul e Sudeste.¹⁵

A detecção em menores de 15 anos é o principal indicador de monitoramento da endemia e sugere a intensa circulação do *M. leprae*, e a transmissão ativa e recente da doença. A prevalência do agravo nessa população depende do grau de exposição ao bacilo, que é maior em regiões endêmicas e reflete a deficiência na vigilância e no controle.^{65,66,67}

No Brasil, foram diagnosticados um total de 21.808 casos novos de hanseníase em menores de 15 anos no período de 2009 a 2018. Nesse contexto, a taxa de detecção de casos novos em menores de 15 anos, apresentou uma redução de 31%, passando de 5,43 em 2009 para 3,75 em 2018, com mudança no parâmetro de “muito alto” para “alto”. Uma redução em todas as cinco regiões do país foi observada, entretanto, é evidente uma flutuação desse indicador nas regiões Norte, Nordeste e Centro-Oeste.¹⁵

Relatada em 141 países, um total de 11.323 novos casos de hanseníase apresentaram grau 2 de incapacidade (GI2) no momento do diagnóstico em 2018, e o Brasil notificou 2.109 casos.¹⁵

No período de 2009 a 2018, foram diagnosticados 20.785 casos novos de hanseníase com GI2, sendo que em 2009 a taxa foi de 12,72 e em 2018, de 10,08 casos por 1 milhão de habitantes. Dentre as regiões do país, a única que apresentou discreto aumento foi a região Centro-Oeste, com uma taxa de 20,87 em 2009 e 21,63 casos por 1 milhão de habitantes. Casos notificados com GI2 evidenciam diagnóstico tardio, em virtude do maior grau de comprometimento físico.^{15,67}

2.6.2 Estado do Mato Grosso

O Estado de Mato Grosso elaborou “O Plano Estratégico de Enfrentamento da Hanseníase (2016-2020)” reconhecendo a existência de maior prevalência e incidência da doença, sendo o diagnóstico realizado em estágio tardio e resultando em incapacidades funcionais e deformidades físicas.^{17, 68}

No entanto, o Mato Grosso é a Unidade da Federação (UF) que ocupa a primeira posição com as maiores taxas de detecção e incidência da hanseníase no país, sendo considerado hiperendêmico. Em 2018 a taxa de detecção foi de 138,30/100.000 habitantes com registro de 4678 casos novos. Na população menor de 15 anos, foram registrados 184 casos novos, com taxa de detecção de 22,5/100.000 habitantes. Neste mesmo ano, 5.478 pessoas estavam em tratamento, representando uma prevalência de 16,6/10 000 habitantes.^{15,16,17}

2.7 Transmissão e Estudos Espaciais na Hanseníase

Apesar dos esforços nas últimas décadas, ainda não é compreensível o entendimento das vias de transmissão de *M. leprae* para identificar padrões de transmissão entre as comunidades afetadas pela hanseníase. Estudos epidemiológicos identificaram risco aumentado para o desenvolvimento da doença em indivíduos que vivem em contato domiciliar ou social com pacientes.

69

Existe uma clara estratificação de que o risco de desenvolvimento da doença é maior em contatos domiciliares de casos multibacilares do que em contatos domiciliares de casos paucibacilares. E que indivíduos com contato social mais intenso ou que vivem mais próximos aos casos de hanseníase tem maior risco do que em relação a convivência com seus pares sem estas características.^{72,73,74}

Estudos relatam que o baixo *status* socioeconômico é um fator de risco para o desenvolvimento da hanseníase. Esse tipo de avaliação, considerou uma variedade de indicadores, como por exemplo, moradia, abastecimento de água, *status* educacional e escassez de alimentos. Além das condições de aglomeração e difícil acesso a serviços de saúde, que podem resultar em uma maior chance de entrar em contato com casos de hanseníase não tratados.^{73,74,75,76}

Outro fator importante em relação a transmissão da hanseníase, é o diagnóstico em menores de 15 anos em ambiente familiar ou social. O diagnóstico de crianças em idade escolar é um forte indicador de infecção ativa da doença na população, demonstrando assim, a presença de casos de hanseníase não diagnosticados e transmissão ativa e recente da doença.^{20,21}

Os fluxos migratórios também influenciaram na disseminação da doença desde a sua origem e continuam sendo apontados como uma das causas de risco de transmissão da doença, mesmo em áreas onde a hanseníase já se encontra erradicada.^{11,12}

Recentemente, os estudos mapeando a ocorrência de doenças infecciosas de acordo com sua distribuição espacial por meio do uso de 'Sistemas de Informação Geográfica (SIG) forneceram informações importantes para a saúde pública, revelando áreas prioritárias que podem auxiliar no planejamento dos programas de intervenção e implementar medidas de controle com mais eficiência. ^{7,8,9,10,11,12,13,14}

Apesar dos avanços nos estudos na epidemiologia da hanseníase, novas melhorias para a compreensão da dinâmica de transmissão em diferentes regiões são importantes no apoio aos serviços de saúde como meio de controle da doença. Estudos de análise espacial podem fornecer uma importante compreensão dos padrões de disseminação de *M. leprae* e permitir assim a identificação de fatores de risco associados.^{62,73}

2.8 Referências Bibliográficas

1. Stolk WA, Kulik MC, le Rutte EA, Jacobson J, Richardus JH, de Vlas SJ, et al. (2016) Between- Country Inequalities in the Neglected Tropical Disease Burden in 1990 and 2010, with Projections for 2020. PLoS Negl Trop Dis 10(5): e0004560 doi:10.1371/journal.pntd.0004560
2. Secretaria de Vigilância em Saúde. Ministério da Saúde. Boletim Epidemiológico. Volume 49. Nº 49. nov. 2018
3. https://www.who.int/neglected_diseases/diseases/en/. Acessado em 18/8/2020.
4. Duarte-Cunha M, Marcelo da Cunha G, Souza-Santos R. Geographical heterogeneity in the analysis of factors associated with leprosy in an endemic area of Brazil: are we eliminating the disease?. BMC Infect Dis 2015;15:196.;
5. Fulton N, Anderson LF, Watson JM, et al. Leprosy in England and Wales 1953-2012: surveillance and challenges in low incidence countries. BMJ Open 2016;6:e010608–8
6. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância e Doenças Transmissíveis. Guia Prático sobre a hanseníase. Brasília: Ministério da Saúde, 2017. 70 p
7. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Coordenação-Geral de Desenvolvimento da Epidemiologia em Saúde. Guia de Vigilância em Saúde. Volume único. 4. ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2019. 725 p. Capítulo 5.
8. Freitas LR, Duarte EC, Garcia LP, et al. Trends of main indicators of leprosy in Brazilian municipalities with high risk of leprosy transmission, 2001-2012. BMC Infect Dis 2016;16:472.;
9. Alencar CH, Ramos AN, dos Santos ES, et al. Clusters of leprosy transmission and of late diagnosis in a highly endemic area in Brazil: focus on different spatial analysis approaches. Tropical Medicine & International Health 2012;17:518–25.;
10. Durrheim DN, Speare R. Global leprosy elimination: time to change more than the elimination target date. J Epidemiol Community Health 2003;57:316–7

11. Deborah Mensah-Awere, Martin W. Bratschi, Peter Steinmann, Jessica K. Fairley, Thomas P. Gillis. Symposium Report: Developing Strategies to Block the Transmission of Leprosy. *Lepr Rev* (2015) 86, 156–164.)
12. Magalhães MCC, Rojas LI. Diferenciação territorial da hanseníase no Brasil. *Epidemiol Serv Saude*. 2007 jun;16(2):75-84.;
13. Hegazy AA, Abdel-Hamid IA, Ahmed el-SF, Hammad SM, Hawas SA. Leprosy in a high-prevalence Egyptian village: epidemiology and risk factors. *Int J Dermatol*. 2002 Oct;41(10):681-6.;
14. Deus-Vieira G, Aragoso I, Carvalho RMB, de Sousa CM Hanseníase em Rondônia: incidência e características dos casos notificados, 2001 a 2012. *Epidemiol. Serv. Saúde*. 2014, 23(2):269-275.
15. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Boletim Epidemiológico Especial. Número Especial, jan. 2020.
16. Governo do Estado de Mato Grosso. Secretaria de Estado de Saúde. Plano estratégico de enfrentamento da hanseníase em Mato Grosso. Cuiabá, 2018
17. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Sistema Nacional de Agravos e Notificação – SINAN.
18. <https://www.agenciadoradio.com.br/noticias/mato-grosso-ja-registrou-quase-dois-mil-casos-de-hanseniose-em-2019-hans190122>.
19. Eidt M. Breve história da hanseníase: sua expansão do mundo para as Américas, o Brasil e o Rio Grande do Sul e sua trajetória na saúde pública brasileira. *Saúde e Sociedade* 2004 ;13:76-88.
20. Andrade VLG. "Evolução da Hanseníase no Brasil e Perspectivas Para Sua Eliminação Como um Problema de Saúde Pública. Rio de Janeiro. Tese. Doutorado em Saúde pública. Escola Nacional de Saúde Pública da Fundação Oswaldo Cruz.1996.
21. Ministério da Saúde. Secretaria Nacional de Programas Especiais em Saúde Divisão Nacional de Dermatologia Sanitária. Controle da hanseníase: Uma proposta de integração ensino-serviço. Rio de Janeiro: OMS/NUTES, 1989.;

22. MAURANO, F. Tratado de leprologia. Rio de Janeiro: Serviço Nacional de Lepra, 1944. V. 1 – História da lepra no Brasil e sua distribuição geográfica.
23. Achtman, M. *et al.* Microevolution and history of the plague bacillus, *Yersinia pestis*. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **101**, 17837–17842 (2004)
24. Monot M, Honore N, Garnier T, Zidane N, Sherafi D, Paniz-Mondolfi, et al. Comparative genomic and phylogeographic analysis of *Mycobacterium leprae*. *Nature* 2009; 41:1282–1289.
25. Monot M, N Honore, Garnier T, Araoz R, Coppee JY, Lacroix C, et al. On the origin of leprosy. *Science* 2005; 308:1040–1042.
26. Yamanouchi AA, Caron CR, Shiwaku DT *et al.* Hanseníase e sociedade: um problema sempre atual. *An bras Dermatol* 1993;68(6):396-404.
27. Calmon, P. História da civilização brasileira. Rio de Janeiro: [s.n.], 1940. p.119.
28. A Grzybowski, Sak J, Pawlikowski J, Iwanowicz-Palus G. Gerhard Henrik Armauer Hansen (1841-1912) — The 100th anniversary of the death of the discoverer of *Mycobacterium leprae*. *Clinics in Dermatology* 2013; 31: 653: 655
29. Cole ST, Eiglmeier K, Parkhill J, James KD, Thomson NR, Wheeler PR, Honoré N, Garnier et al, 2001. Massive gene decay in the leprosy bacillus. *Nature* 409: 1007–1011.;
30. David M. Scollard. Infection with *Mycobacterium lepromatosis*. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 95(3), 2016, pp. 500–501
31. Han XY, Sizer KC, Velarde-Felix JS, et al. The leprosy agents *Mycobacterium lepromatosis* and *Mycobacterium leprae* in Mexico. *Int J Dermatol.* 2012;51:952-959.
32. Han XY, Seo Y-H, Sizer KC, Schoberle T, May GS, Spencer JS et al. A new *Mycobacterium* species causing diffuse lepromatous leprosy. *AMJ Clin Pathol.* 2008,130:856-64.
33. Singh P, Benjak A, Schuenemann VJ, Herbig A, Avanzi C, Busso P, Nieselt K, Krause J, Vera-Cabrera L, Cole ST. 2015. Insight into the

- evolution and origin of leprosy bacilli from the genome sequence of *Mycobacterium lepromatosis*. Proc Natl Acad Sci USA 112:4459–4464
34. Cole ST, Supply P, Honoré N (2001) Repetitive sequences in *Mycobacterium leprae* and their impact on genome plasticity. Lepr Rev 72(4):449–461.
 35. Cole ST, Supply P, Honoré N (2001) Repetitive sequences in *Mycobacterium leprae* and their impact on genome plasticity. Lepr Rev 72(4):449–461
 36. Han XY, Mistry NA, Thompson EJ, Tang HL, Khanna K, Zhang L, 2015. Draft genome sequence of new leprosy agent *Mycobacterium lepromatosis*. Genome Announc 3: e00513–e00515.
 37. Han XY, Detection of the Leprosy Agent *Mycobacterium lepromatosis* in South America and Europe. Am. J. Trop. Med. Hyg., 96(1), 2017, p. 260
 38. Souza CS. Hanseníase: formas clínicas e diagnóstico Diferencial. Medicina Ribeirão Preto 1997; 30: 325:334
 39. Araújo Marcelo Grossi. Hanseníase no Brasil. Rev. Soc. Bras. Med. Trop. [Internet]. 2003 June [cited 2020 Mar 23] ; 36(3): 373-382. Available from: [86822003000300010&lng=en](https://doi.org/10.1590/S0037-86822003000300010&lng=en). <https://doi.org/10.1590/S0037-86822003000300010>.
 40. Opromolla DVA. Manifestações clínicas e reações. In: Opromolla DVA, editor. Noções de hansenologia. Bauru: Hospital Lauro de Souza Lima; 2000. p.51-7
 41. Congresso Internacional de Leprologia, 6, Madrid, 1953. Memoria. Madrid: Asociacion Internacional de la Lepra, 1953.; Opromolla DVA. Classificação.
 42. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Políticas de Saúde. Departamento de Atenção Básica. Guia para controle da Hanseníase. Ministério da Saúde. 1 ed. Brasília. 2002
 43. Fleury RN. Criteria for using Ridley and Jopling's classification in the routine of anatomical pathology laboratories (1). Hansenol. Int. vol. 2005. 30 (2), 1-10

44. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Políticas de Saúde. Departamento de Atenção Básica. Guia para controle da Hanseníase. Ministério da Saúde. 1 ed. Brasília. 2002
45. Lastória JC, Milanez MA, Abreu M. Hanseníase: diagnóstico e tratamento. Diagn. Tratamento. 2012;17(4):173-9
46. Brasil. Ministério da Saúde. Gabinete do Ministro. Portaria no 3.125, de 7 de outubro de 2010. Aprova as diretrizes para vigilância, atenção e controle.
47. Goulart IMB, Penna GO, Cunha G. Imunopatologia da hanseníase: a complexidade dos mecanismos da resposta imune do hospedeiro ao *Mycobacterium leprae*. Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical. 2002, 35: 365-375
48. Ridley DS, Jopling WH. Classification of Leprosy According to Immunity A five- group system. Int. J. Leprosy 1966; 34(3): 255-73.
49. Frenken JH. Diffuse Leprosy of Lucio and Latapi. Oranjestad, Aruba: De Wit; 1963.
50. Rea TH. Lucio's phenomenon: an overview. Lepr Rev. 1979;50:107-112.
51. Latapi F, Chevez-Zamora A. The "spotted" leprosy of Lucio: an introduction to its clinical and histological study. Int J Lepr. 1948;16:421-437.
52. Rea TH, Jerskey RS. Clinical and histologic variations among thirty patients with Lucio's phenomenon and pure and primitive diffuse lepromatosis (Latapi's lepromatosis). Int J Lepr Other Mycobact Dis. 2005;73:169-188.
53. Vargas-Ocampo F. Diffuse leprosy of Lucio and Latapí: a histologic study. Lepr Rev. 2007;78:248-260.
54. Lucio R, Alvarado Y. Opusculo sobre el mal de San Lazaro o elefanciasis de los Griegos. M. Murguia y Cia, Mexico, 1852:53.
55. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Guia de procedimentos técnicos: baciloscopia em hanseníase / Ministério da Saúde, Secretaria

- de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância Epidemiológica. – Brasília: Editora do Ministério da Saúde, 2010
56. Araújo MG. Hanseníase no Brasil. Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical. 2003.36(3):373-382
57. Stefani M. M. Challenges in the post genomic era for the development of tests for leprosy diagnosis. Rev Soc Bras Med Trop, v. 41 Suppl 2, p. 89-94, 2008
58. Buhner-Sekula, S. PGL-I leprosy serology. Rev Soc Bras Med Trop, v. 41 Suppl 2, p. 3-5, 2008.)
59. Yoon KH, Cho SN, Lee MK, Abalos RM, Cellona RV, Fajardo TT, Guido LS, Dela Cruz EC, Walsh GP, Kim JD. Evaluation of polymerase chain reaction amplification of *Mycobacterium leprae*-specific repetitive sequence in biopsy specimens from leprosy patients. J Clin Microbiol 1993, 31 (4): 895-899
60. Woods SA, Cole ST. A family of dispersed repeats in *Mycobacterium leprae*. Mol. Microbiol. 1990; 4: 1745-1751.;
61. Hartskeerl RA, De Wit M Y, Klatser PR. Polymerase chain reaction for the detection of *Mycobacterium leprae*. J. Gen. Microbiol. 1989; 135: 2357-2364., Stefani M. M. Challenges in the post genomic era for the development of tests for leprosy diagnosis. Rev Soc Bras Med Trop, v. 41 Suppl 2, p. 89-94, 2008.)
62. Martinez AN, Lahiri R, Pittman TL, Scollard D, Truman R, Moraes MO, Williams DL. Molecular determination of *Mycobacterium leprae* viability by use of real-time PCR. J Clin Microbiol. 2009 Jul;47(7):2124-30. doi: 10.1128/JCM.00512-09. Epub 2009 May 13. PMID: 19439537; PMCID: PMC2708532.
63. Governo do Estado do Mato Grosso. Secretaria da Saúde. Plano Estratégico de Enfrentamento da Hanseníase em Mato Grosso. 2018
64. WHO. Weekly Epidemiological Record, Nos. 35/36, 30 August 2019
65. Freitas BHBM, Xavier DR, Cortela DCB, Ferreira SMB. Hanseníase em menores de quinze anos em municípios prioritários, Mato Grosso, Brasil. Rev Bras Epidemiol 2018; 21: e180016

66. Barreto JG, Bisanzio D, Guimarães LS, Spencer JS, Vazquez-Prokopec, GM, Quitrom U, et al. Spatial analysis spotlighting early childhood leprosy transmission in a hyperendemic municipality of the Brazilian Amazon region. *Plos Negl Trop Dis* 2014; 8(2): e2665.
67. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Coordenação-Geral de Desenvolvimento da Epidemiologia em Saúde. Guia de Vigilância em Saúde. Volume único. 4. ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2019. 725 p. Capítulo 5.
68. Organização Mundial da Saúde. Trabalhando para superar o impacto global de doenças tropicais negligenciadas. Primeiro relatório da OMS sobre doenças tropicais negligenciadas. Genebra: OMS; 2010.
69. Bratschi MW, Steinmann P, Wickenden A, Gillis T. Current knowledge on *Mycobacterium leprae* transmission: a systematic literature review. *Lepr Rev* (2015) 86, 142– 155.
70. Feenstra SG, Nahar Q, Pahan D et al. Social contact patterns and leprosy disease: a case-control study in Bangladesh. *Epidemiol Infect*, 2012; 1– 9.
71. Moet FJ, Pahan D, Schuring RP et al. Physical distance, genetic relationship, age, and leprosy classification are independent risk factors for leprosy in contacts of patients with leprosy. *J Infect Dis*, 2006; 193: 346–353.
72. Sales AM, Ponce de Leon A, Duppre NC et al. Leprosy among patient contacts: a multilevel study of risk factors. *PLoS Negl Trop Dis*, 2011; 5: e1013.
73. de Andrade VL, Sabroza PC, de Araujo AJ. Factors associated with household and family in leprosy transmission in Rio de Janeiro. Brazil. *Cad Saude Publica*, 1994; 10 Suppl 2: 281–292.
74. Kerr-Pontes LR, Barreto ML, Evangelista CM et al. Socioeconomic, environmental, and behavioural risk factors for leprosy in North-east Brazil: results of a case-control study. *Int J Epidemiol*, 2006; 35: 994– 1000.

75. Ponnighaus JM, Fine PE, Sterne JA et al. Extended schooling and good housing conditions are associated with reduced risk of leprosy in rural Malawi. *Int J Lepr other Mycobact Dis*, 1994; 62: 345–352.
76. Cabral-Miranda W, Chiaravalloti Neto F, Barrozo LV. Socio-economic and environmental effects influencing the development of leprosy in Bahia, north-eastern Brazil. *Trop Med Int Health*. 2014;19(12):1504-14.

6.0 Conclusões

- Este estudo identificou a presença de *M. lepromatosis* em um painel estratificado por formas clínicas da hanseníase. E mostrou que este patógeno está relacionado com as formas multibacilares da hanseníase, mas principalmente com a forma clínica tuberculoide no Município.
- A associação de casos de *M. lepromatosis* em mulheres e com menor idade é um fator que precisa ser melhor investigado com a finalidade de entender os fatores dessa predisposição.
- A identificação de cepas mistas por *M. leprae* e *M. lepromatosis* em no município de Rondonópolis confirma que ambos os patógenos podem coexistir em regiões de alta endemia como sugerido em estudos anteriores.

7.0 Referências Bibliográficas

1. Sotiriou MC, Stryjewska BM, Hill C. Two cases of leprosy in siblings caused by *Mycobacterium lepromatosis* and review of the literature. Am J Trop Med Hyg. 2016;95:522–527. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
2. Han XY, Seo Y-H, Sizer KC, Schoberle T, May GS, Spencer JS et al. A new *Mycobacterium* species causing diffuse lepromatous leprosy. AMJ Clin Pathol. 2008;130:856-64.
3. Singh P1, Benjak A1, Schuenemann VJ2, Herbig A2, Avanzi C1, Busso P1, Nieselt K3, Krause J4, Vera-Cabrera L5, Cole ST6. Insight into the evolution and origin of leprosy bacilli from the genome sequence of *Mycobacterium lepromatosis*. Proc Natl Acad Sci U S A. 2015 Apr 7;112(14):4459-64.
4. Xiang Y. Han, MD, PhD, Fleur M. Aung, MD, Siew Eng Choon, MD, Betina Werner, MD, Analysis of the Leprosy Agents *Mycobacterium leprae* and *Mycobacterium lepromatosis* in Four Countries, *American Journal of Clinical Pathology*, Volume 142, Issue 4, October 2014, Pages 524–532, <https://doi.org/10.1309/AJCP1GLCBE5CDZRM>
5. Canadá (Jessamine PG, Desjardins M, Gillis T, et al. Leprosy-like illness in a patient with *Mycobacterium lepromatosis* from Ontario, Canada. J Drugs Dermatol. 2012; 11:229-233)
6. Han XY, Sizer KC, Tan HH. Identification of the leprosy agent *Mycobacterium lepromatosis* in Singapore. J Drugs Dermatol. 2012; 11:168-172
7. Han XY, Silva FJ. On the age of leprosy. PLoS Negl Trop Dis. 2014 Feb 13;8(2):e2544. doi: 10.1371/journal.pntd.0002544. PMID: 24551248; PMCID: PMC3923669.
8. Han XY, Sizer KC, Velarde-Félix JS, Frias-Castro LO, Vargas-Ocampo F. The leprosy agents *Mycobacterium lepromatosis* and *Mycobacterium leprae* in Mexico. Int J Dermatol. 2012 Aug;51(8):952-9. doi: 10.1111/j.1365-4632.2011.05414.x. PMID: 22788812; PMCID: PMC3397401.