

**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”,
Câmpus 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 – CLR II 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

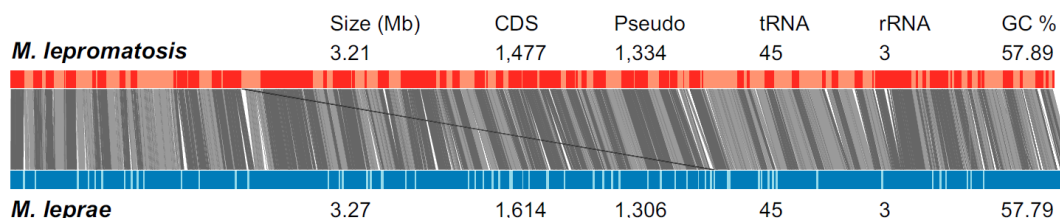


Figura 1: Sintonia do genoma e principais características de *M. leprae* e *M. lepromatosis*. Os 126 contigs de *M. lepromatosis* são diferenciados pelas cores vermelha e laranja. As ligações entre *M. leprae* e *M. lepromatosis* são ocorrências BLAST, com dois tons de cinza para distinguir contigs individuais. 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

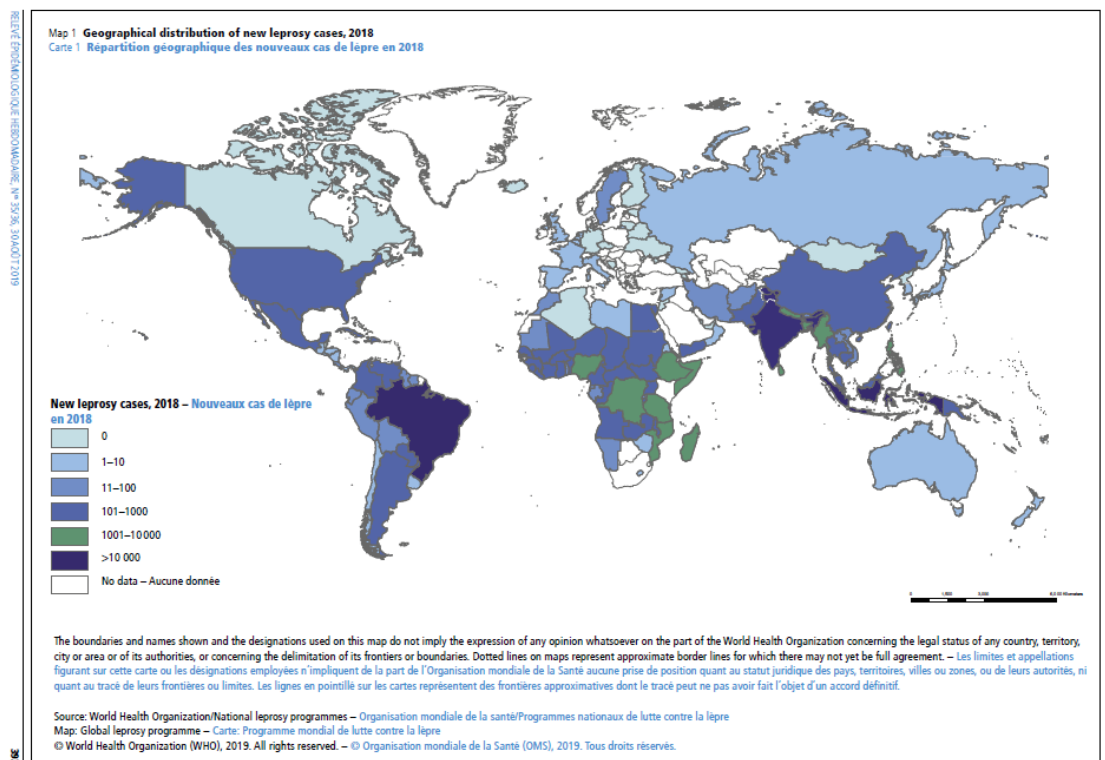


Figura 02: Mapa de distribuição dos casos novos diagnosticados no período de 2018 pelo globo. WHO. Weekly Epidemiological Record, Nos. 35/36, 30 August 2019.

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-hanseníase-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.

3.0 Justificativa Geral da Tese

O Estado do Mato Grosso vem apresentado nos últimos 15 anos contínuas taxas de detecção de casos novos de hanseníase projetando uma tendência crescente da endemia em algumas regiões. Fato esse que se confirma pela presença de focos de transmissão ativa, e pela contínua identificação de casos em menores de 15 anos, bem como o diagnóstico tardio e a identificação de grau de incapacidade 2 já instalados. Esses dados apontam para deficiências importantes no programa de controle da doença.

Marciano et al. (2018), analisaram em Rondonópolis/ MT bairros das regiões oeste, norte e leste com agrupamentos de alto risco nos períodos de 2000 a 2005 e 2006 a 2010 e observaram que todos tiveram cobertura do Programa de Saúde da Família, no entanto não foi observado impacto significativo na redução da endemia. O mesmo estudo relatou que a proporção de contatos domiciliares avaliados oscilou entre 8,3% e 75,8% no período estudado, sendo a média de 41,6% considerada uma taxa ruim (<50%) e, portanto, com permanência de transmissão ativa.

Mesmo o município apresentando uma estrutura de saúde e oferta de serviços qualificados, a baixa resposta do programa de controle é uma realidade. Em 2019 o estado do Mato Grosso apresentou um alto número de casos novos de hanseníase e esse dado certamente reflete na realidade epidemiológica do município, ou seja, na manutenção da cadeia de transmissão.

Dessa forma esse estudo se propôs a contextualizar a hanseníase partir da avaliação clínica, epidemiológica e geográfica da hanseníase no município e assim contribuir na identificação das áreas prioritárias para intervenção.

Outra proposta, gerada a partir da descrição do *M. lepromatosis* em 2008 e identificado em algumas regiões do globo como Canadá, Malásia, Mianmar, Uganda e também no Estado do Mato Grosso/ Brasil foi a avaliação de um teste molecular para diferenciação de *M. lepromatosis* de *M. leprae* em amostras de DNA de pacientes diagnosticados com hanseníase em Rondonópolis no período de 2007 a 2010.

Apesar das evidências clínicas indicarem até o presente momento, que a diferenciação dos agentes em pacientes não se mostra necessária para o diagnóstico ou prescrição da PQT, é provável que a identificação de *M. lepromatosis* fomente uma melhor compreensão de sua biologia, do entendimento de sua dinâmica de transmissão e da epidemiologia da hanseníase.

Assim, como dado complementar ao estudo clínico epidemiológico e demográfico realizado no Município de Rondonópolis, investigamos por meio de uma região gênica de 244pb, a existência, distribuição, frequência e características desse patógeno nessa área endêmica e com continua transmissão da hanseníase.

Finalmente, esse estudo busca identificar áreas e fatores que necessitam de maior atenção do programa de saúde e as possíveis causas associadas a manutenção da endemia.

4.0 Objetivo Geral da Tese

Caracterizar e analisar o perfil clínico, epidemiológico e sociodemográfico da hanseníase no município de Rondonópolis no estado do Mato Grosso/ Brasil e detectar a presença de *M. lepromatosis* com a finalidade de sua diferenciação de *M. leprae*.

Capítulo 1

1. 0 Objetivos Específicos do Capítulo

- Descrever as características clínico-epidemiológicas e demográficas dos pacientes com hanseníase no período de 2011 a 2015.
- Analisar o comportamento espacial da hanseníase e a relação entre os aspectos clínicos e epidemiológicos no período de 2011 a 2015.
- Avaliar os casos de hanseníase em de menores ou iguais a 15 anos e sua distribuição espacial no município.
- Comparar as características da população geral com a da população afetada pela hanseníase.

2.0 População e Métodos

2.1 Desenho do Estudo

Trata-se de um estudo epidemiológico transversal realizado a partir de dados secundários obtidos do Sistema Nacional de Agravos de Notificação (SINAN) junto à Secretaria de Vigilância Epidemiológica do Município de Rondonópolis/ MT, no período de 2011 a 2015.

2.2 Coleta de Dados Epidemiológicos

Os indicadores clínicos, epidemiológicos e demográficos foram coletados conforme o Formulário de Investigação e Notificação do SINAN (Anexo A), incluindo as seguintes variáveis como: idade, sexo, etnia/cor, ano de diagnóstico, estado civil, endereço completo, forma clínica, classificação operacional (multibacilar e paucibacilar), tipo de tratamento, estados reacionais (tipo 1 e tipo 2), grau de incapacidade no momento do diagnóstico, número de contatos registrados e número de contatos avaliados.

2.3 Classificação Clínica da Hanseníase

A variável forma clínica está em acordo com a classificação de Madrid, oficialmente adotada pelo Ministério da Saúde do Brasil. A classificação de Madrid estratifica os pacientes em: Indeterminado (I), Tuberculóide (T), Dimorfo (D) e Virchoviano (V).

2.4 Coleta de Dados Sociodemográficos de Rondonópolis

As variáveis populacionais foram coletadas a partir do Censo 2010 obtido junto ao Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE): Geográficos (área urbana e rural), econômicos (PIB e IDHM), educacionais (IDEB), saneamento (rede pública e séptica), saúde (territórios da saúde, CAPS, CAISM, Centros de

reabilitação, Centro de Nefrologia e psicossocial) e dados demográficos (distribuição populacional por sexo, etnia, faixa etária e área de residência)

2.5 Aprovação em Comitê de Ética em Pesquisa

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Instituto Lauro de Souza Lima/ Bauru, parecer N.º 2.172.502 em 19/09/2019 (Anexo B e C).

2.6 Estrutura do Município de Rondonópolis: Geografia, Economia, Educação, Saneamento e Saúde

O município de Rondonópolis, está localizado no sudeste do estado do Mato Grosso, (figura 1), latitude 16°28'15" sul e longitude 54°38'08" oeste, ocupa cerca de 0,48% do território total do estado, com uma área de 4 159,122km², sendo 304km² de zona urbana e 3 855,122 km² de zona rural.

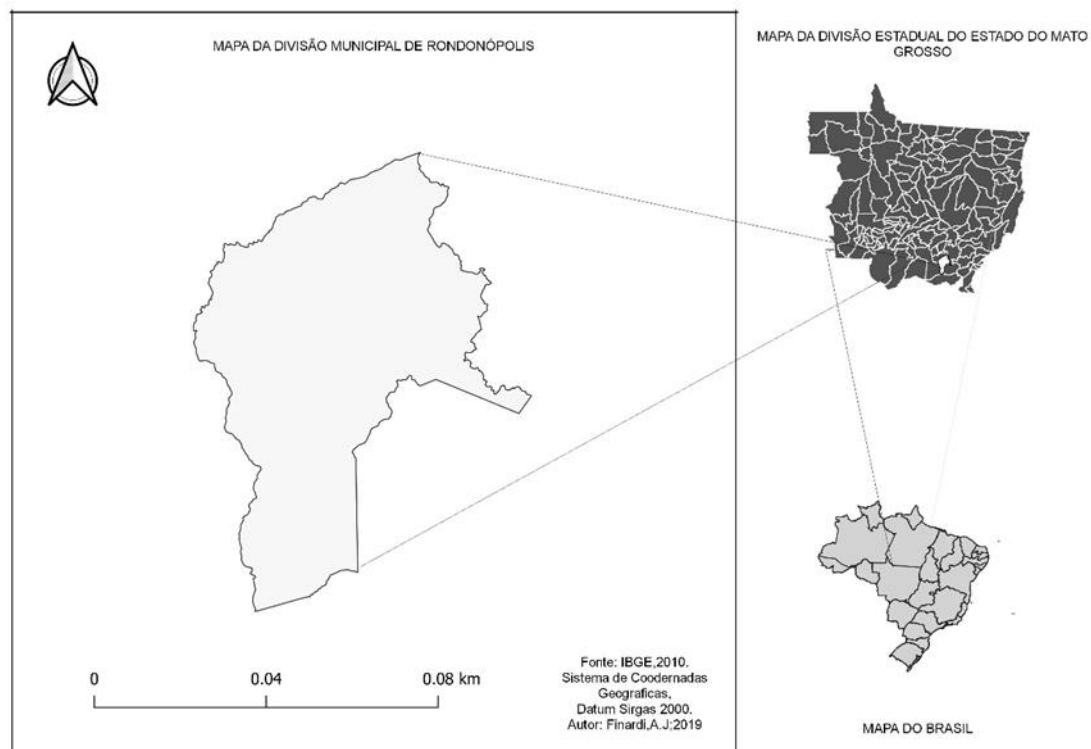


Figura 01: Mapa do município de Rondonópolis: visualização de sua localização dentro do estado do Mato Grosso e Brasil.

Segundo o último censo, realizado pelo IBGE em 2010, Rondonópolis apresentava densidade demográfica de 47 hab./km². No ano de 2010, o município apresentava uma população de 195.476 pessoas, já em 2019 a população está estimada em 232.491 habitantes. Em relação a situação de trabalho e rendimentos do município, para o ano de 2017 observou-se uma média de 2,5 salários mínimos para os trabalhadores formais, sendo que a proporção de pessoas ocupadas em relação a população total foi de 28,3%, representando 62.819 pessoas aproximadamente.

Nesse mesmo período 31,5 % dos domicílios apresentavam rendimentos de até ½ salário mínimo por pessoa. A situação econômica do município apresentou um PIB per capita de R\$ 43.024,92 e o índice de desenvolvimento humano municipal (IDHM) foi de 0,755.

Segundo os dados do IBGE a situação educacional do município apresenta taxa de escolarização de 6 a 14 anos em torno de 98,4%. Em relação a qualidade da educação em Rondonópolis na classificação IDEB (Índice de Desenvolvimento da Educação Básica), o município de Rondonópolis apresentou 6,0 pontos para os anos iniciais da educação (ciclo I) e 4,8 pontos para os anos finais da educação (ciclo II).

No ano de 2018 foram registradas 30.571 matrículas no Ensino Fundamental e 8.606 no Ensino Médio, respectivamente. Atualmente Rondonópolis conta com 89 escolas de Ensino Fundamental e 31 de Ensino Médio que empregam 1.577 e 677 docentes, respectivamente.

Rondonópolis possui cerca de 47,3% dos domicílios com esgotamento sanitário adequado esse parâmetro é considerado adequado as redes públicas de esgoto e fossa séptica.

Quanto à estrutura de saúde, o município apresenta sete unidades de Saúde do Governo Federal, denominados de “Territórios da Saúde” e 33 unidades de “Estratégia da saúde da família-ESF”, que compõem a rede de unidade de saúde preventiva e básica.

Apresenta também oito Postos de Saúde (PS), cinco Centros de Saúde (CS) e duas Policlínicas, dois Centros de Atenção Psicossocial (CAPS) sendo um para atendimento de adultos e outro para crianças e adolescentes, um Centro de Atenção Integral à Saúde da Mulher (CAISM), um Centro de Reabilitação (Centro Nilmo Júnior), um Centro de Nefrologia e ainda o Centro de Especialidades e Apoio a Diagnósticos Alberto Sabin.

A região administrativa do Município de Rondonópolis contempla os setores Leste, Oeste, Sul, Centro-Oeste e Norte.

2.7 Análise Espacial

Para a avaliação espacial da hanseníase no município de Rondonópolis/MT foi utilizado o número de casos novos confirmados de hanseníase por setores ocorridos no período 2011-2015, obtidos junto à Secretaria de Vigilância Epidemiológica Municipal, a partir de informações provenientes do Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN), Anexo A.

Os *shapefiles* com os limites do Estado do Mato Grosso e do município de Rondonópolis foram importados do site do IBGE. A Prefeitura Municipal disponibilizou a base cartográfica do município, possibilitando a observação de 459 setores censitário urbanos, 253 bairros e 5 regiões administrativas: Norte, Sul, Leste, Oeste e Centro-Oeste (Figura 02).

As coordenadas geográficas de cada caso de hanseníase foram coletadas no formato de Graus, Minutos e Segundos (DD-MM-SSSS) no Software Google Earth Pro7.3.2, imagens de satélite 2018. Dessa forma, cada ponto amostral foi importado para o Software *Open Source* QGIS 3.4 versão LTR. Nas análises foram utilizados os métodos *Datum* no Sistema de Coordenadas Geográficas SIRGAS 2000.

Por meio do interpolador de Kernel com raio adaptativo e saída de valores em densidade foram gerados mapas de calor em acordo com a variável número de casos.

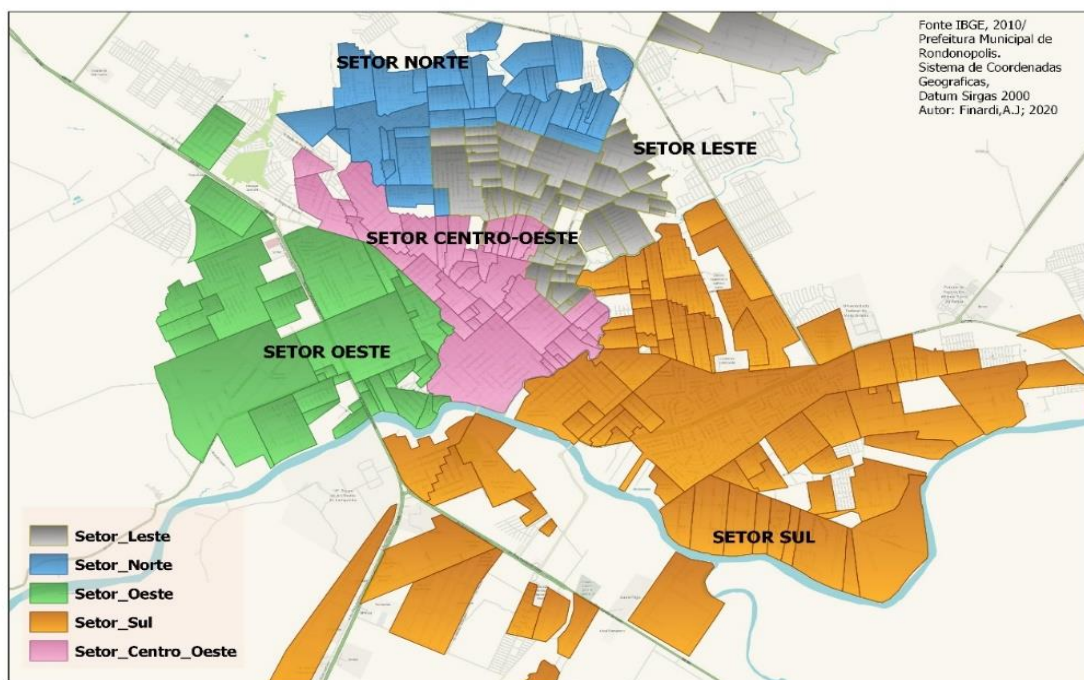


Figura 02: Mapa das regiões administrativas do Município de Rondonópolis/ MT, segundo a divisão por setores Leste, Norte, Oeste, Sul e Centro-Oeste.

2.8 Análise Estatística

Inicialmente realizou-se uma análise exploratória dos dados através de tabelas de frequência e gráficos. Para a análise de proporção entre variáveis categóricas utilizou-se o teste de Qui-quadrado ou Exato de Fisher e para as variáveis contínuas utilizou-se o teste U de Mann-Whitney. Para a avaliação dos fatores associados a hanseníase em pacientes com idade igual ou inferior a 15 anos, foi aplicada análise múltipla pelo método de regressão logística binária, incluindo-se no modelo as variáveis que apresentaram valor de p inferiores a 0,1 na análise bivariada. Foram considerados significativos valores de $p < 0,05$.

2.9 Critérios de Inclusão e Exclusão

O estudo admitiu todos os pacientes residentes no município de Rondonópolis, que tiveram hanseníase das formas multibacilares ou

paucibacilares, de ambos os sexos e sem idade pré-estabelecida, que foram diagnosticados no período de 2011 a 2015.

Foram excluídos do estudo todos os pacientes cuja variável desfecho foram caracterizados como “transferido para outro município” e os pacientes residentes na zona rural em virtude da ausência de endereço.

3.0 Resultados

3.1 Análise do Perfil Clínico, Epidemiológico e Sociodemográfico da Hanseníase no Município de Rondonópolis/ MT.

O contexto clínico-epidemiológico e socioeconômico da hanseníase no município de Rondonópolis/ MT foi avaliado no período de 2011 a 2015. A visão geral dos casos incluídos para análise nesse estudo está representada na figura 3.

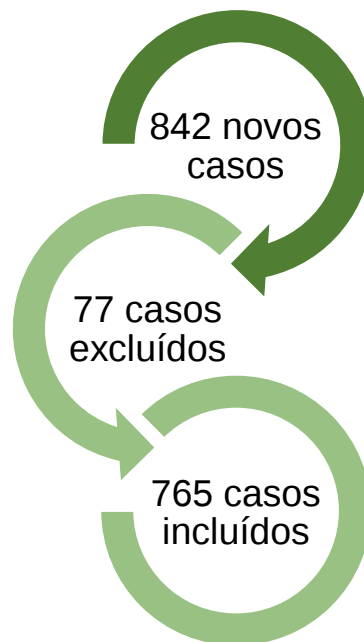


Figura 03: Esquema representativo do número de casos novos notificados no período de 2011 a 2015, demonstrando os números de casos excluídos do estudo e totais apresentados no município de Rondonópolis/ MT.

Para a avaliação sociodemográfica foram incluídas variáveis como ano de diagnóstico, idade, sexo, raça/cor, escolaridade, área de residência e ocupação.

Em Rondonópolis, a taxa média de detecção para a hanseníase foi de 74,02 casos por 100.000 habitantes no período de 2011 a 2015.

Os Setores Oeste (n=194) e Norte (n= 175) notificaram os maiores números de casos, sendo, 55% dos pacientes do sexo masculino. A idade mínima entre os casos avaliados foi de 2 anos e a máxima de 85 anos. A faixa

etária de 35 a 54 anos apresentou o maior número de casos registrados no período do estudo (n= 309).

Sessenta e dois pacientes apresentaram idade menor ou igual a 15 anos refletindo para essa população uma taxa média de detecção de 21,76 casos novos por 100 mil habitantes. A etnia parda foi a mais prevalente entre os pacientes (51%). Ensino fundamental completo foi o grau de escolaridade da maioria dos indivíduos. Esses dados podem ser observados na tabela 01.

Tabela 01: Dados Sociodemográficos dos 765 casos diagnosticados com hanseníase no Município de Rondonópolis no período de 2011 a 2015, apresentados de acordo com a área de residência de cada paciente.

VARIÁVEIS	OESTE	SUL	LESTE	CENTRO-OESTE	NORTE	AREA RURAL	PACIENTE SEM INFORMAÇÃO	TOTAL
ANO DE DIAGNOSTICO								
2011	38	21	32	22	34	9	7	163
2012	39	22	17	8	29	6	11	132
2013	31	29	22	13	42	8	16	161
2014	22	40	18	13	34	7	13	147
2015	64	15	18	15	36	6	8	162
SEXO								
Feminino	80	57	39	27	74	10	20	307
Masculino	114	70	68	44	101	26	35	458
IDADE								
≤15 anos	19	5	10	3	21	1	3	62
>15 até 34,9 anos	44	25	16	14	40	11	14	164
≥35 até 54 anos	79	62	51	24	81	12	23	332
55 anos ou mais	52	35	30	30	33	12	15	207
ETNIA								
Pardos	121	68	59	30	93	20	27	418
Pretos	16	9	5	4	22	3	4	63
Amarelo	2	2	-	1	-	-	-	5
Branca	51	48	41	36	57	12	24	269
Indígena	1	-			1	1	-	3
Sem informação	3	-	2	-	2	-	-	7
ESCOLARIDADE								
Analfabeto	27	19	11	8	19	6	8	98
Ensino Fundamental	97	57	54	39	93	24	27	391
Ensino Médio	43	36	28	14	43	4	14	182
Ensino Superior	6	10	6	8	5	-		35
Sem informação	21	5	8	2	15	2	6	59

Em relação ao modo de detecção dos casos notificados, observou-se que 38% (n=298/765) foi por demanda espontânea; 27% (n=213/765) por encaminhamento ao médico e 6,3% (n=48/765) pela realização do exame de contatos. Considerando-se os setores analisados, o setor Oeste apresentou o maior número de casos diagnosticados pela demanda espontânea (n=79), seguido pelo encaminhamento (n=63) e exame de coletividade (n=21); enquanto os setores Norte (n=13) e Sul (n=11) se destacaram pelo maior número de diagnóstico por meio de exames de contatos.

Em relação a forma clínica observou-se que 71% (n=542/765) eram do pólo dimorfo, sendo que o maior número de casos multibacilares notificados, são do setor Oeste (n=165). A ocorrência de episódio reacional ocorreu em 21% (n=162/765) do total dos casos notificados e destes 24% pertenciam ao setor Oeste (n=39/162).

Dos 765 casos (Tabela 02), 17% apresentaram episódio reacional tipo 1. No momento do diagnóstico, 6% apresentaram incapacidade grau 1 e 3 % de grau 2, sendo que dentre os casos diagnosticados com incapacidade grau 2, 59% pertenciam ao setor Oeste (n=13/22). No entanto, 32% de pacientes não foram avaliados para grau de incapacidade, principalmente aqueles pertencentes as regiões Norte (n=59) e Oeste (n=58), com maior número de casos não avaliados.

Tabela 02: Dados Clínicos dos 765 casos diagnosticados com hanseníase no Município de Rondonópolis no período de 2011 a 2015, segundo a divisão por setores e variáveis estudadas.

VARIÁVEIS	CENTRO OESTE	LESTE	NORTE	OESTE	SUL	RURAL	PACIENTE SEM INFORMAÇÃO	TOTAL
MODO DE DETECÇÃO CASO NOVO								
Demanda espontânea	31	51	67	79	54	16	21	319
Encaminhamento	21	33	56	63	32	8	19	232
Exame de coletividade	5	5	12	21	10	2	1	56
Exame de contato	2	7	13	7	11	2	6	48
Outros modos	1		2			1		110
FORMA CLÍNICA								
Dimorfa	57	86	124	151	96	28	45	587
Indeterminada			2					2
Tuberculoide	11	13	31	30	19	4	5	113
Virchoviana	3	8	18	13	12	4	5	63
CLASSIFICAÇÃO OPERACIONAL								
MB	60	94	144	165	108	32	50	653
PB	11	13	31	29	19	4	5	112
ESQUEMA TERAPÊUTICO								
PQTMB	59	90	140	162	107	31	50	639
PQTPB	11	13	31	29	19	4	5	112
Outros esquemas	1	4	4	3	1	1		14
EPISÓDIO REACIONAL^a								
Tipo 1	20	21	28	32	24	11	8	144
Tipo 2	1	2		5	2	1	1	12
Tipo 1 e 2	2	3	3	2	4	1		15
GRAU DE INCAPACIDADE^b								
1	8	12	13	16	12	3	5	69
2	2	1	3	13	2	1	1	23
não avaliado	28	34	59	58	53	16	21	269

Nota: ^{a e b} representam apenas os dados de pacientes que apresentaram episódio reacional e grau de incapacidade no momento do diagnóstico.

3.2 Avaliação de Casos de Hanseníase em Menores de 15 Anos no Município De Rondonópolis.

Nesse estudo, 8% corresponderam aos casos menores de 15 anos. Quando avaliado a distribuição desses casos segundo o modo de detecção, notou-se que 57% localizavam-se nos Setores Norte (n=21) e Oeste (n=18).

Dentre os 62 casos diagnosticados no período do estudo pelo exame de contatos, 22.5% foram em menores ou iguais a 15 anos (n=14/62), sendo que 46% (n=6/14) pertenciam ao Setor Norte.

Em relação a forma clínica, a Oeste notificou o maior número de casos multibacilares (n=14) em menores de 15 anos, enquanto a região Norte notificou o maior número de casos tuberculóides (n=8). Apenas as regiões Norte e Leste notificaram casos em menores de 15 anos com grau de incapacidade Grau 2.

Na tabela 03 podemos observar os dados demográficos e clínicos desses casos.

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

VARIÁVEIS	CENTRO OESTE	LESTE	NORTE	OESTE	SUL	RURAL	PACIENTE SEM INFORMAÇÃO	Total Geral
SEXO								
Feminino	1	7	10	9	3		3	33
Masculino	2	3	11	10	2	1		29
MODO DE DETECÇÃO								
< 15 ANOS								
Demanda espontânea	1	4	5	5	2	1		18
Encaminhamento		3	6	6				15
Exame de coletividade		1	3	2	2			8
Exame de contato	1	2	6	2	1		2	14
FORMA CLÍNICA								
< 15 ANOS								
Dimorfa	1	5	9	13	4		2	35
Tuberculoide	2	5	10	5	1	1	1	24
Virchoviana			2	1				3
GRAU DE INCAPACIDADE								
< 15 ANOS								
0								
2		1	2					
Não Avaliado	1	4	5	5	2			

Nota: ^a7 casos apresentaram modo de entrada como outros ingressos;

A proporção de casos em menores de 15 anos do sexo feminino (53,2%) foi significativamente maior em relação a proporção observada para aqueles casos com 15 anos ou mais notificados no período do estudo (39,0%; $p=0,03$). Considerando a etnia para os casos com 15 anos ou mais observou-se que a

etnia branca (36,3%; $p=0,04$) foi maior em relação aqueles com idade menor a 15 anos. Por outro lado, a proporção de casos com idade menor a 15 anos de etnia parda (69,4%; $p=0,03$) e indígena (3,2%; $p=0,01$) mostraram-se significativamente maior em relação a proporção daqueles com mais de 15 anos.

Enquanto a proporção da forma clínica tuberculóide foi significativamente maior para os casos notificados com idade menor a 15 anos (40,3%; $p<0,01$) em relação aqueles com 15 anos ou mais (12,5%), a proporção de casos dimorfos para este grupo (78,7%; $p<0,01$) foi maior em relação aqueles com idade menor a 15 anos (54,8%).

Os casos paucibacilares com idade menor a 15 anos apresentaram-se em maior proporção (40,3%; $p<0,01$) em relação aqueles com maior ou igual idade (12,4%).

As reações ocorreram em menor proporção nos casos com idade menor a 15 anos (8,1%; $p<0,01$). Contudo, embora não significativo, a proporção de casos em menores de 15 anos diagnosticados com grau 2 de incapacidade foi maior em relação aqueles com 15 ou mais anos. O número de contatos com o paciente portador de hanseníase foi maior nos pacientes com idade menor ou igual a 15 anos (4 [3 – 5]; $p<0,01$) assim como o número de contatos avaliados quanto a presença de doença (2 [1 – 4]; $p<0,01$).

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. Variáveis categóricas são apresentadas como número e porcentagem, entre parênteses, e variáveis contínuas como mediana, primeiro e terceiro quartis.

	Idade do paciente		Valor de p
	≤ 15 anos	> 15 anos	
Sexo feminino	33 (53,2)	274 (39,0)	0,03
Etnia			0,01
Branca	14 (22,6)	255 (36,3)	0,04
Parda	43 (69,4)	375 (53,3)	0,03
Preta	03 (4,8)	60 (8,5)	0,46
Amarela	00 (0,0)	05 (0,7)	0,65
Indígena	02 (3,2)	01 (0,1)	0,01
Analfabetismo	10 (16,9)	98 (14,9)	0,74
Forma clínica			
Dimorfa	34 (54,8)	553 (78,7)	<0,01
Tuberculóide	25 (40,3)	88 (12,5)	<0,01
Virchowiana	03 (4,8)	60 (8,5)	0,46
Classificação operacional			
Paucibacilares	25 (40,3)	87 (12,4)	<0,01
Reações			
Tipo I	04 (6,5)	140 (19,9)	<0,01
Tipo II	00 (0,0)	12 (1,7)	0,61
Tipos I e II	01 (1,6)	14 (2,0)	0,65
Ausente	57 (91,9)	537 (76,4)	<0,01
Grau de incapacidade			
0	42 (91,3)	362 (80,4)	0,07
1	01 (2,2)	68 (15,1)	0,01
2	03 (6,5)	20 (4,4)	0,46
Número de contatos com o paciente	4 [3 – 5]	2 [1 – 4]	<0,01
Número de contatos avaliados	2 [1 – 4]	1 [0 – 3]	<0,01

Na análise multivariada foi observado que os pacientes com idade igual ou menor a 15 anos apresentam quatro vezes mais chance de desenvolver a forma clínica tuberculóide [OR = 4,28 (2,07 – 8,86); $p < 0,01$] em relação a forma clínica dimorfa e que para cada contato a mais com o indivíduo doente existe 27% de chance deste indivíduo ter idade igual ou menor que 15 anos [OR = 1,27 (1,10 – 1,47); $p < 0,01$], conforme mostra a tabela 5.

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.

	Odds ratio IC: 95%	Valor de p
Forma clínica		
Dimorfa	1	
Tuberculóide	4,28 (2,07 – 8,86)	<0,01
Virchowiana	1,01 (0,22 – 4,65)	0,98
Número de contatos do caso notificado	1,27 (1,10 – 1,47)	<0,01

Nota: Variáveis incluídas no modelo: sexo, etnia, forma clínica, tipo de reação, classificação operacional, número de contatos com o paciente, número de contatos avaliados e grau de incapacidade.

3.3 Avaliação da População Geral com a População Acometida com Hanseníase no Município de Rondonópolis

Uma análise da distribuição para a variável sexo com a finalidade de comparar a distribuição na população geral com a população de casos com hanseníase foi realizada e observou-se uma prevalência da doença em pacientes do sexo feminino (Figura 04).

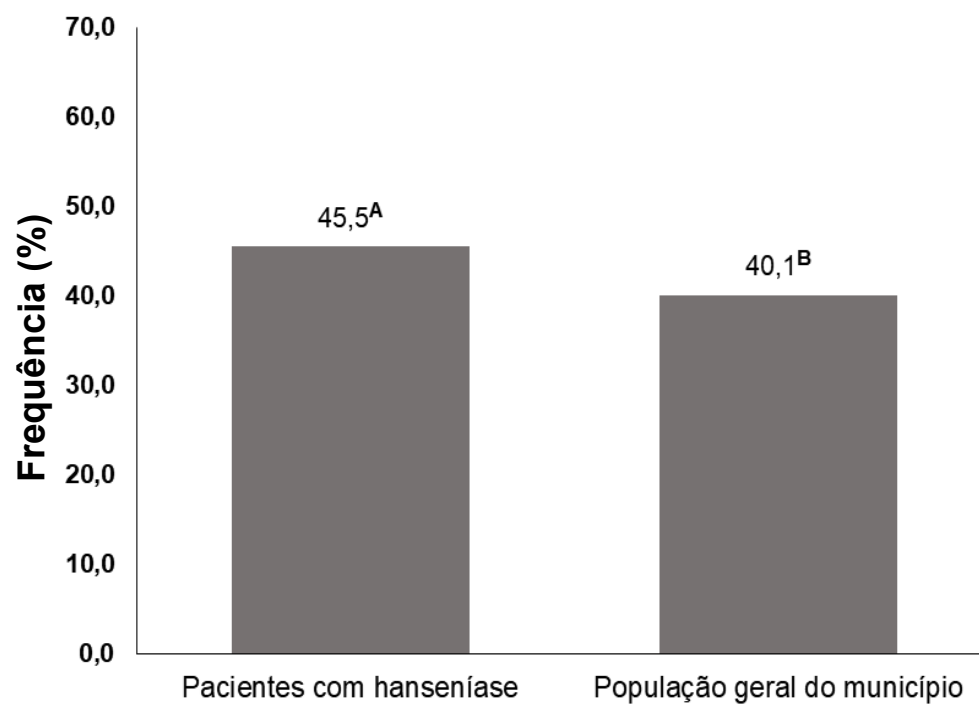


Figura 04. Prevalência do sexo feminino em pacientes com hanseníase, diagnosticados entre os anos de 2011 e 2015, comparada a distribuição da população geral do município, em Rondonópolis – MT. Dados da população geral obtido do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística, censo 2010. **Letras diferentes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

Na análise da distribuição para a variável idade comparando a distribuição na população geral com a população de casos com hanseníase foi observada uma maior frequência de pacientes com hanseníase na faixa etária entre 40-59 e maiores de 60 anos quando comparado a população geral (Figura 05).

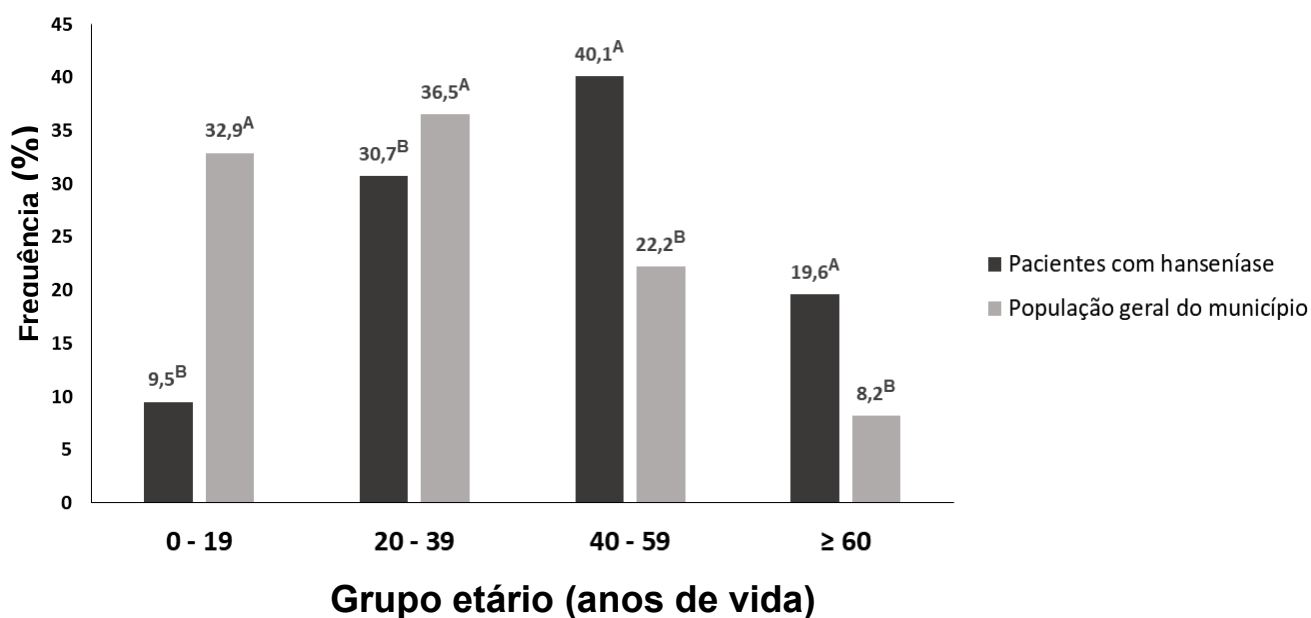


Figura. 05: Distribuição dos 765 pacientes com hanseníase, diagnosticados entre os anos de 2011 e 2015, comparada a distribuição da população geral do município, em Rondonópolis – MT, conforme o grupo etário. Dados da população geral obtido do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística, censo 2010.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

Na comparação das frequências de etnia da população geral com a população com hanseníase, foi observada uma maior frequência nos pacientes de cor parda que apresentam 55% dos casos nesse estudo, e na população geral do município em torno de 50%.

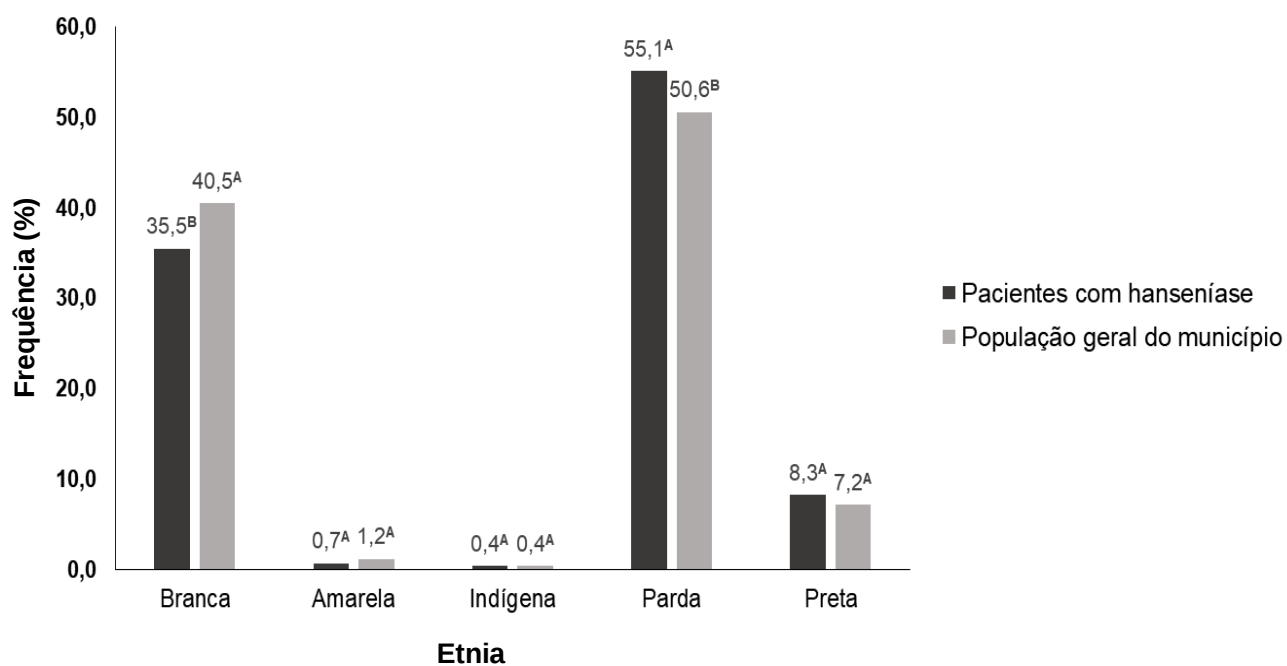


Figura 06. Distribuição dos 765 pacientes com hanseníase, diagnosticados entre os anos de 2011 e 2015, comparada a distribuição da população geral do município, em Rondonópolis – MT, conforme a etnia. Dados da população geral obtido do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística, censo 2010. Letras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

Na avaliação da frequência dos casos de pacientes com hanseníase em área urbana e área rural foi observado um acometimento maior em pessoas de área rural.

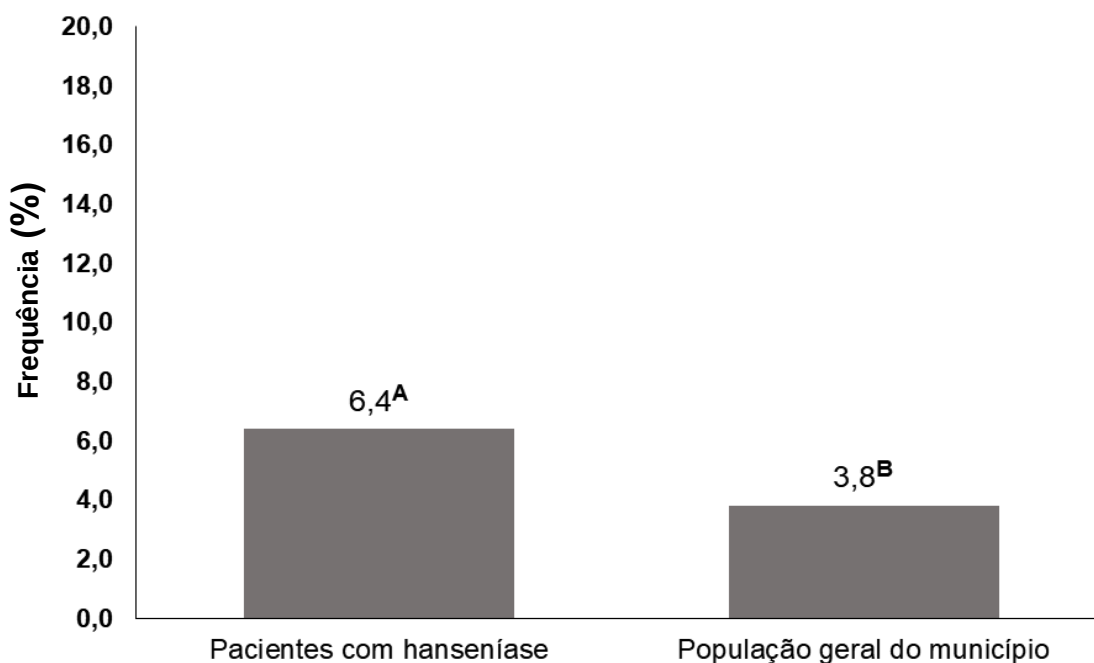


Figura 07. Prevalência de moradores de zona rural em pacientes com hanseníase, diagnosticados entre os anos de 2011 e 2015, comparada a distribuição da população geral do município, em Rondonópolis – MT. Dados da população geral obtido do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística, censo 2010. **Letras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

3.4 Distribuição Espacial da Hanseníase no Município de Rondonópolis.

Dados completos de coordenadas geográficas de 731 casos foram incluídos nas análises espaciais. Um total de 34 casos foi excluído por não apresentarem dados totais de endereço residencial.

Na figura 08 é possível observar os padrões de distribuição da hanseníase pelo município de Rondonópolis e as áreas de maior concentração dos casos diagnosticados no período de 2011 a 2015.

Na análise verificamos que os setores Oeste, Norte e Leste apresentam o maior número de casos, sendo 194, 175 e 107 casos respectivamente.

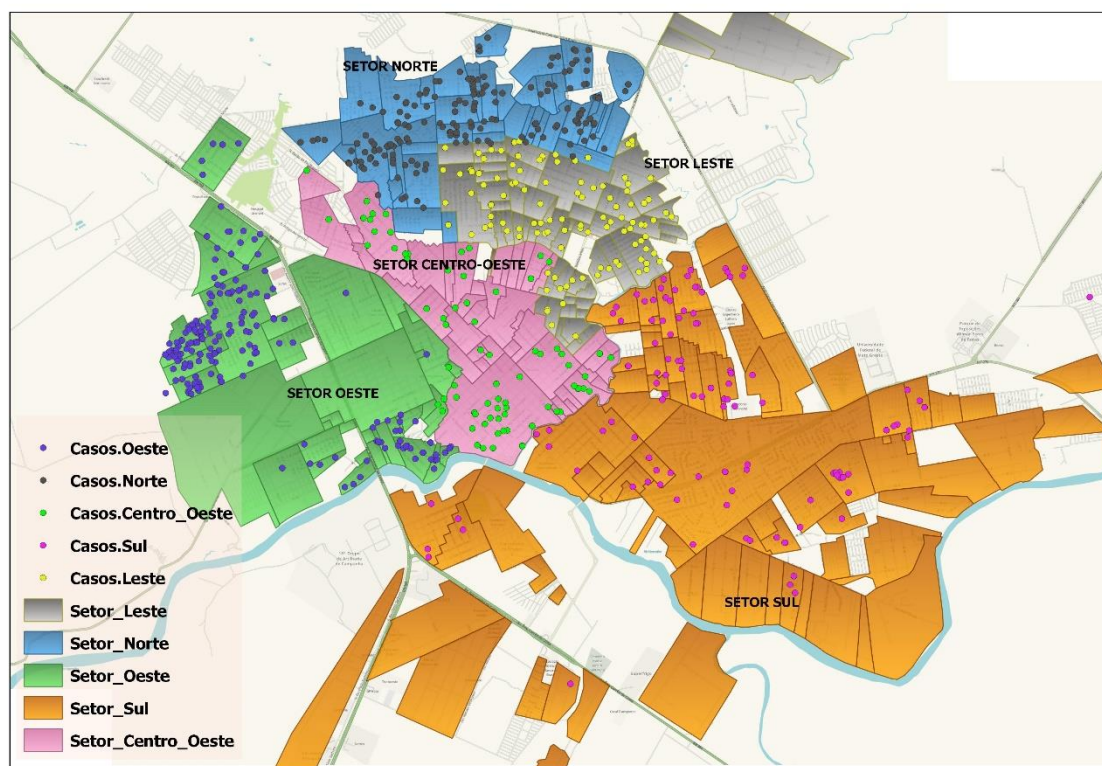


Figura 08: Mapa da distribuição dos 731 casos novos diagnosticados em Rondonópolis/ MT de acordo com os cinco setores de divisão administrativa urbana do município.

Quando foi realizada a análise baseada no algoritmo de Kernel (Figura 09) grandes *clusters* nos setores Oeste e Norte foram identificados.

O setor Oeste tem a maior extensão territorial do município, com 194 casos novos diagnosticados no período. No entanto, os casos não se distribuem de forma homogênea, mas concentrados nos bairros Loteamento Pedra Noventa, Jardim Ana Carla, Parque Residencial Universitário e Cidade Salmen.

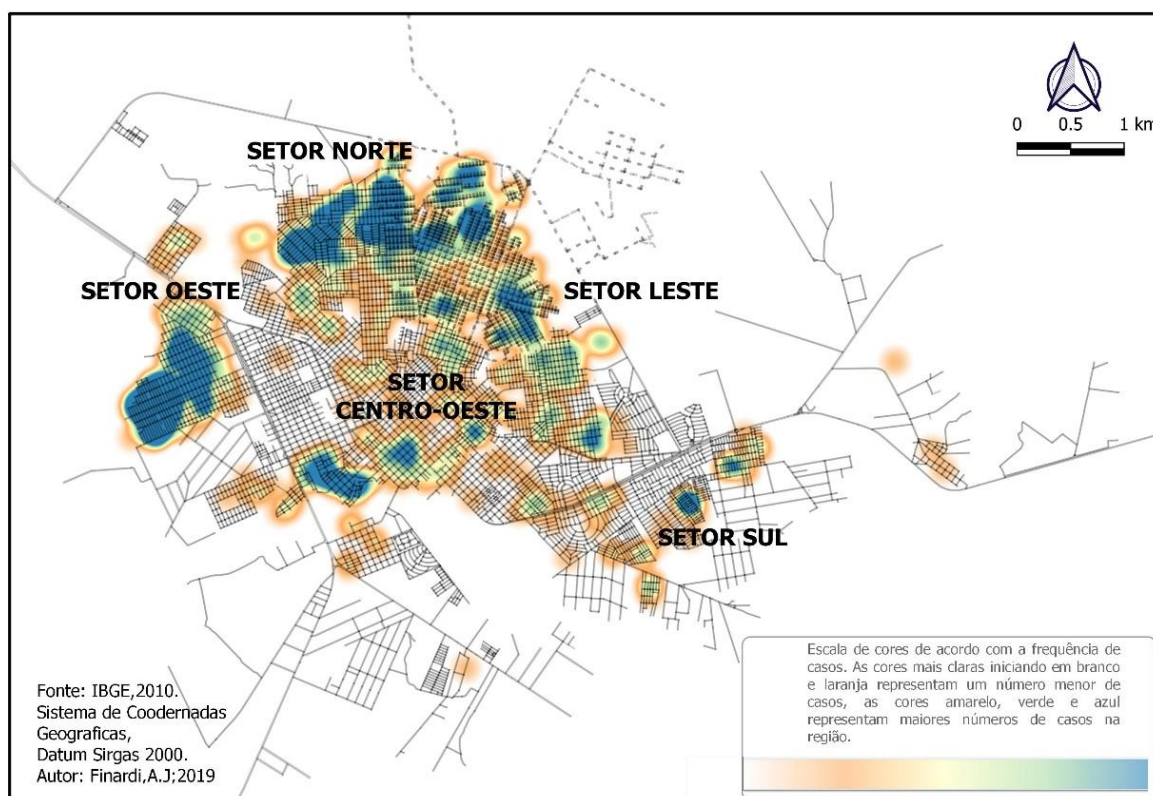


Figura 09: Agrupamento espacial dos 731 casos novos diagnosticados em Rondonópolis/ MT de acordo com os cinco setores de divisão administrativa urbana do município. Na análise foi utilizado raio adaptativo de 2km.

Na figura 09 um zoom do Setor Oeste permite a visualização dos bairros Loteamento Pedra Noventa, Jardim Ana Carla e Parque Residencial Universitário separados da Cidade Salmen por uma grande área onde não há casos diagnosticados de hanseníase.

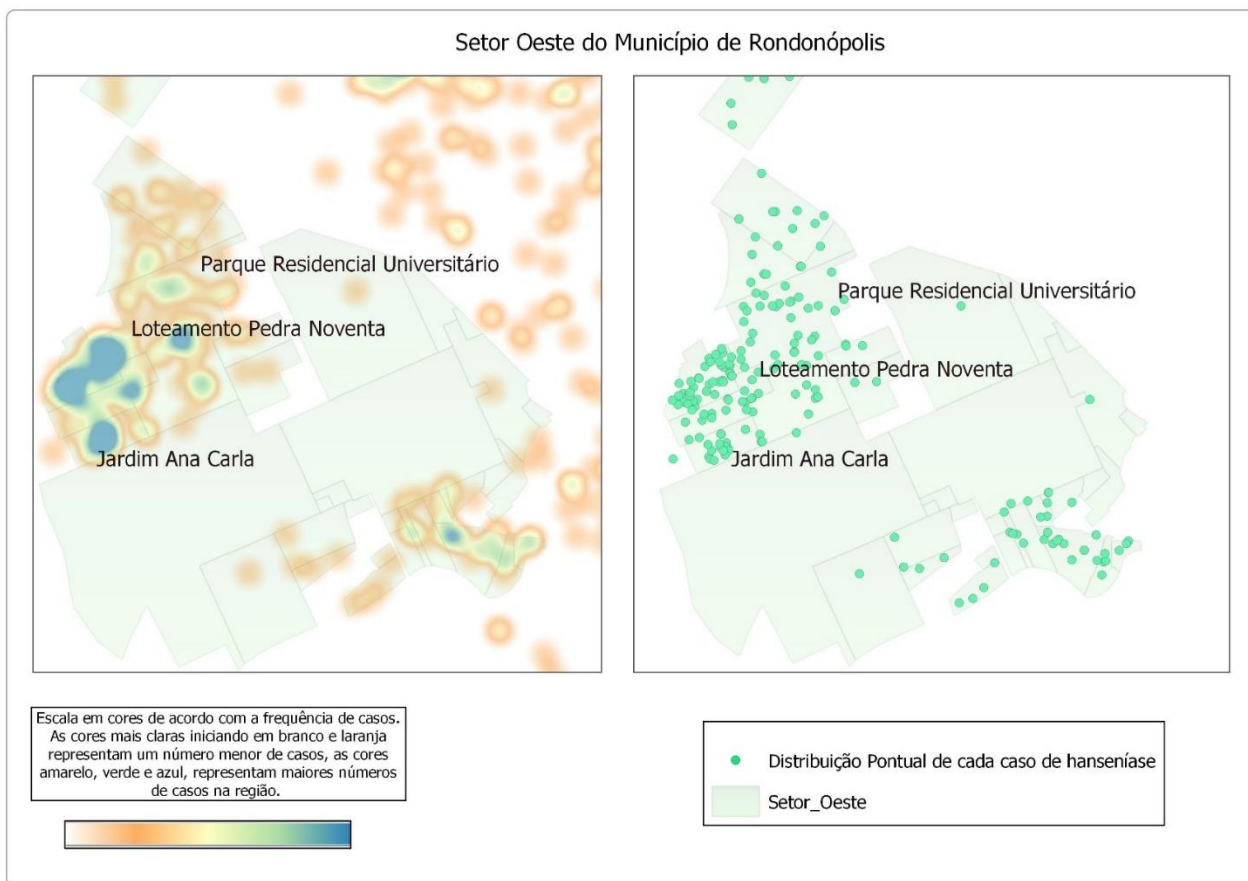


Figura 10: Mapa ampliado dos 194 casos da Região Oeste. O mapa de calor a esquerda apresenta os *clusters* e o da direita a distribuição de cada caso de hanseníase.

Por fim, uma análise com a distribuição dos casos em menores de 15 anos no município de Rondonópolis foi realizada e observamos que os setores Oeste e Norte com maior número de casos e agrupamentos apresentam maior concentração de pacientes menores de 15 anos.

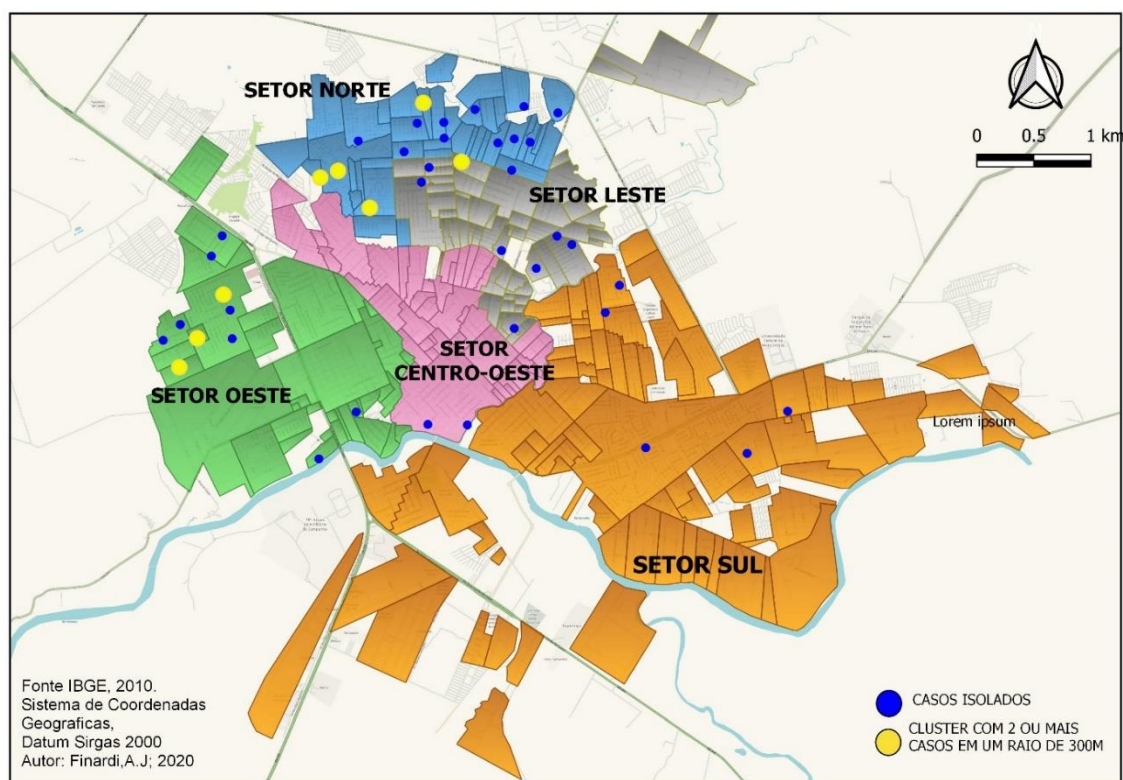


Figura 11: Mapa com a distribuição dos casos de hanseníase em pacientes menores de 15 anos no município de Rondonópolis/ MT no período de 2011-2015 de acordo com os cinco setores de divisão administrativa urbana do município.

4.0 Discussão

O contexto epidemiológico, clínico e sociodemográfico de pacientes com hanseníase no município de Rondonópolis-MT, foi avaliado com base nos dados disponíveis no SINAN para o período de 2011 a 2015.

Dentre os 765 casos incluídos no estudo foi identificado que aqueles com idade menor ou igual a 15 anos apresentavam-se em maior proporção quanto ao sexo feminino, a etnia parda, com a classificação operacional paucibacilar e a forma clínica tuberculóide, quando comparados aqueles com idade maior de 15 anos.

A proporção de casos notificados em menores de 15 anos representou 8% do total dos casos no período. Esse valor caracteriza uma taxa média de detecção de 21,76 casos novos por 100 mil habitantes para o período estudado, parâmetro considerado hiperendêmico. Segundo as diretrizes nacionais esse valor aponta transmissão recente da endemia e sua tendência pode indicar um importante taxa casos não diagnosticados na comunidade.^{1,2}

Este dado é congruente aos achados de Marciano et al (2018) que encontraram uma proporção de 7,6% para a mesma faixa etária em Rondonópolis para o período de 2000 a 2010.³

Considerando-se que a taxa de detecção da hanseníase em menores de 15 anos corresponde a um dos indicadores de monitoramento do progresso da eliminação da hanseníase, enquanto problema de saúde pública, esses dados fortalecem a hipótese de persistência de casos não diagnosticados na comunidade.

Em 2016, Freitas⁴ demonstrou que no período de 2003 a 2012 no Estado do Mato Grosso houve um aumento no diagnóstico de hanseníase para essa faixa etária, da mesma forma que estudos realizados nos estados do Tocantins, Rondônia, Pará e Maranhão.^{5,6,7}

O diagnóstico da hanseníase em pacientes menores de 15 anos confirma sua exposição precoce ao *M. leprae* em ambiente familiar ou social, visto que a

doença é transmitida pelo contato direto de um indivíduo suscetível com um paciente doente.

É importante ressaltar também que o diagnóstico de crianças em idade escolar é um forte indicador de fontes de infecção ativa de hanseníase na população, demonstrando a presença de casos não diagnosticados e de transmissão ativa e recente da doença.⁶

Outro ponto importante a ser abordado em relação ao diagnóstico precoce em menores de 15 anos são as questões sociais e físicas, visto que nessa faixa etária o indivíduo estabelece relações sociais mais amplas e o autoconceito (processo em que o indivíduo forma uma opinião sobre si mesmo) começa a ser definido.⁶

Como a hanseníase é uma doença dermatoneurológica, o surgimento de deformidades e incapacidades físicas, podem influenciar diretamente na construção da identidade e das relações sociais do paciente, de tal forma a comprometer a sua vida escolar com o baixo rendimento ou mesmo com o abandono da escola por motivos de discriminação e preconceito.⁶

O total de casos notificados com hanseníase no estudo, mostra uma taxa média de detecção de 74,02 casos novos por 100 mil habitantes, considerando o município hiperendêmico.

Na população maior de 15 anos houve predomínio do sexo masculino e esse dado foi observado em um estudo realizado em municípios do Estado da Bahia .⁵ Ribeiro Jr 2018⁸ relata que o maior contato social entre homens, associado a uma maior exposição a ambientes de risco contribuem para o maior número de casos na população masculina.^{8,9}

Outras evidências são discutidas na literatura e estão relacionadas à menor preocupação com o autocuidado, bem como com a falta de políticas de saúde direcionada aos homens. ¹⁰

A frequência de diagnóstico da hanseníase identificada em homens no município de Rondonópolis reafirma a necessidade de aumentar as ações de

sensibilização e prevenção relacionadas ao autocuidado e ao diagnóstico precoce na doença.

Estes são fatores chave para a redução da transmissão na comunidade. Nesse sentido, Schaiber afirma que incluir a participação do homem nas ações de saúde é, no mínimo, um desafio, pois, o cuidar de si e a valorização do corpo no sentido da saúde não são questões colocadas na socialização dos homens.¹¹

Quanto a faixa etária da população avaliada, a maior frequência dos casos concentra-se na faixa entre 25 e 54 anos, que é considerada economicamente ativa. Esse dado concorda com estudos realizados nas regiões Nordeste e Sul, que observaram pacientes nessa mesma faixa de idade, além de uma menor detecção em pacientes com mais de 60 anos.¹²

Nesse estudo a ocorrência de hanseníase em idosos acima de 60 anos foi proporcionalmente maior em relação a população geral do município. Esta faixa etária representa uma população vulnerável pelo fato de apresentar maior propensão de comorbidades, como hipertensão e diabetes.

Poucos estudos abordam a ocorrência de hanseníase entre os idosos, no entanto, há evidências de aumento da doença nesta população e portanto, é importante incentivar ações de detecção precoce para a prevenção do comprometimento do envelhecimento ativo.¹³

Em relação a cor/raça, a maior frequência da doença foi em pessoas autodeclaradas pardas e pretas e este fato deve ser considerado em virtude do contexto histórico e social, pois, representam a parte mais vulnerável econômica e social do país, implicando diretamente nos aspectos de saúde.

Quanto ao nível de escolaridade, uma frequência maior foi observada em indivíduos que tem o ensino fundamental completo. Avaliar a escolaridade da população acometida pela hanseníase é um indicativo indireto das precárias condições sociais e econômicas desses pacientes, que podem influenciar na transmissão da doença, resultando no aumento do número de casos e a uma menor adesão ao tratamento medicamentoso.^{14,15}

Em relação ao modo de detecção dos casos avaliados, observa-se que 6.2% são contatos de paciente. A vigilância de contatos é considerada uma das ações mais eficientes no diagnóstico e no controle da hanseníase, tendo como objetivo identificar casos novos entre pessoas que convivem ou conviveram com pacientes acometidos pela hanseníase.^{16, 17,18,19,20}

Considerando o predomínio de casos multibacilares no estudo e que contatos de pacientes multibacilares apresentam um risco de 4 a 10 vezes maior de adquirir a doença, e que para cada contato com o indivíduo doente, existe 27% de chance a mais deste indivíduo ter idade igual ou menor que 15 anos, enfatizamos que esses dados apontam para as fragilidades nos serviços de saúde relacionados ao exame de contatos.²¹

Outro parâmetro importante, que reflete a efetividade das atividades de detecção oportuna e ou precoce dos casos é a análise da proporção dos diagnosticados com grau 2 de incapacidade.

A alta frequência de pacientes com grau de incapacidade no momento do diagnóstico é um importante indicador operacional da qualidade do atendimento do serviço de saúde. No entanto, observamos que apenas 35% dos casos incluídos nesse estudo foram avaliados no momento do diagnóstico e para 53% dos casos, não há informação sobre a avaliação de incapacidades físicas.

Esses dados foram observados em um estudo conduzido no Município de Rondonópolis no período de 2000 a 2010 e os resultados mostraram que os serviços de saúde que atendem hanseníase ainda apresentam dificuldades operacionais na avaliação de incapacidades no momento do diagnóstico.²²

Um outro ponto importante nesse estudo foi a observação de uma maior proporção de pacientes com reação hansênica tipo 1 entre os casos com idade menor ou igual a 15 anos em relação a população com idade maior de 15 anos. Estima-se que de 8% a 33% dos casos de hanseníase podem ser acometidos pela reação tipo 1.²³

Na análise realizada entre a população afetada pela hanseníase e a população geral do município foi possível observar que o risco de adoecimento em mulheres é mais alto e a diferença na distribuição das duas populações pode ter influenciado esses resultados em particular.

A avaliação de faixa etária quando comparada a população geral e pacientes com hanseníase mostrou maior proporção de casos acima de 40 a 59 anos e acima de 60 anos. A população entre 40-59 anos é a camada mais ativa economicamente em uma comunidade e, portanto, uma progressão na detecção de casos novos em pacientes nessa faixa etária é esperada e também já foi observada em outros estudos.^{14,15}

Quando observado os dados de comparação da população saudável com a população acometida pela hanseníase, verificamos que nos grupos de pessoas que se autodeclaram pardas, havia um maior risco no desenvolvimento da doença. Sabe-se que no Brasil, devido a questões históricas e sociais, essa população representa os maiores índices de vulnerabilidade na perspectiva econômica, educacional e de saúde.^{13,14,15}

Um maior risco de adoecimento da população residente na Zona Rural foi considerado. O município de Rondonópolis apresenta um extenso território rural quando comparada a zona urbana e esse fator deve ter influenciado na análise. Ressaltamos, porém, que a existência de assentamentos nesse espaço rural pode ser um importante componente, pois, essas áreas funcionam com uma estrutura mais fragilizada em virtude das condições de moradia e saneamento básico.

Na distribuição espacial da hanseníase no município de Rondonópolis, para o período, verificamos uma disseminação importante de casos novos por todos os Setores de Rondonópolis, exceto, para o Setor sul, que apresenta um número discreto de casos. Evidenciamos que o Setor Sul está “separado” do demais setores do município, por uma barreira geográfica.

O setor Oeste é representado por 25% dos casos diagnosticados no período desse estudo e na primeira análise espacial foi observada a presença de importantes áreas com *clusters*, assim como nas regiões Norte e Leste.

De acordo com Cuzick (1992), em georreferenciamento, um cluster pode ser definido como uma agregação não habitual de um determinado evento, dessa forma uma das principais utilidades da análise de cluster é detectar onde e quando esses eventos estão ocorrendo.

Dessa forma a análise de kernel confirmou que o Setor Oeste é uma área de *hotspots* na hanseníase, onde podemos observar, nas áreas mais quentes de cor azul, a maior frequência de casos. Nessa análise destacamos que os bairros Pedra Noventa, Parque Universitário, Jardim Ana Carla e Vila Salmen são os que apresentam a maior concentração de casos respectivamente.

Um estudo realizado no período de 2000 a 2010 avaliou 1813 casos no município de Rondonópolis e também identificaram que bairros do Setor Oeste, apresentavam agrupamentos espaciais de alto risco para população.

Os Setores Oeste e Norte são áreas de maior vulnerabilidade socioeconômica para a população de Rondonópolis. A contínua identificação de clusters no Setor Oeste nos últimos 15 anos, associados a altos índices de casos novos diagnosticados com incapacidades físicas, reforçam a existência de manutenção ativa da hanseníase em bairros específicos do município, revelando a existência de importante endemia oculta. Os dados reforçam a necessidade de ações de vigilância, busca ativa, principalmente em menores de 15 anos e avaliação de contatos com a finalidade efetiva de interrupção da cadeia de transmissão da hanseníase.

A avaliação de fatores epidemiológicos da hanseníase está diretamente relacionada as condições de vida da população e as questões relativas aos serviços de saúde. Diferenças nos padrões epidemiológicos da doença em diferentes locais estão diretamente relacionadas as mudanças de organização social e espacial, acarretando o aumento no risco de adoecimento em grupos sociais distintos.

Os dados sobre os padrões epidemiológicos, clínicos e sociais da hanseníase apresentados até aqui, auxiliam no entendimento da transmissão e manutenção da doença no município de Rondonópolis e contribuem para ampliar

a discussão sobre a necessidade de os Serviços de Saúde estabelecerem novas estratégias para ampliar e conduzir melhorias nos programas de controle da doença.

5.0 Conclusões

- A análise do conjunto de dados clínicos, epidemiológicos e sociodemográficos da hanseníase no município de Rondonópolis identificou áreas prioritárias para o desenvolvimento da doença, inclusive em menores de 15 anos, reforçando a existência de regiões com manutenção de transmissão ativa e recente e a existência forte componente de endemia oculta.
- A detecção de casos em menores de 15 anos e a identificação de pacientes com incapacidade física instalada destaca a necessidade de identificar o número real de casos circulantes no Município de Rondonópolis.
- Avaliação da população geral comparando com a população acometida com hanseníase no município de Rondonópolis sugere a existência de fatores de risco para o desenvolvimento da hanseníase na população feminina, em pessoas com mais de 40 anos e em residentes de área rural, destacando a necessidade de reformular as ações de saúde no atendimento da população e identificar efetivamente os gargalos que dificultam o trabalho da coordenação municipal

6.0 Referências Bibliográficas

1. Ribeiro Junior AF, Vieira MA, Caldeira AP. Perfil epidemiológico da hanseníase em uma cidade endêmica no Norte de Minas Gerais. *Rev Bras Clin Med* 2012; 10:272-277
2. Ferreira IN. Busca ativa de hanseníase na população escolar e distribuição da endemia no município de Paracatu – MG. Tese de doutorado Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade de Brasília, Brasília 2008.
3. Marciano LHSC, Belone AFF, Rosa PS, Coelho NMB, Ghidella CC, Nardi SMT, et al. Epidemiological and geographical characterization of leprosy a Brazilian hyperendemic municipality. *Cad. Suade Publica* 2018;34:1-16.
4. 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.
5. Souza EA , Ferreira AAF , Boigny RN , Alencar CH , Heukelbach J , Martins-Melo FR , Barbosa JC , Ramos Júnior AN . Hanseníase e gênero no Brasil: tendências em área endêmica da região Nordeste, 2001-2014 . *Rev Saude Publica* 2018 ; 52 (20): 1 – 124.
6. Schneider PB, Freitas BHBM. Tendência da hanseníase em menores de 15 anos no Brasil, 2001-2016. *Cad. Saúde Pública* [Internet]. 2018 [cited 2018 Dec 12];34(3):e00101817. Available from: <http://dx.doi.org/10.1590/0102-311x00101817> [Links]
7. Santos MB, Santos AD, Barreto AS, et al. Clinical and epidemiological indicators and spatial analysis of leprosy cases in patients under 15 years old in an endemic area of Northeast Brazil: an ecological and time series study. *BMJ Open* 2019;9:e023420. doi:10.1136/ bmjopen-2018-023420.
8. Perfil epidemiológico da hanseníase em uma cidade endêmica no Norte de Minas Gerais. *Rev Bras Clin Med*. São Paulo, 2012 jul-ago;10(4):272-7.
9. Ministério da Saúde. Estratégia de Eliminação da Hanseníase. Estratégia Global Aprimorada para Redução Adicional da Carga da hanseníase 2011-2015. Brasília: Organizacao Mundial de Saude; 2010.

10. Souza EA, Ferreira AAF, Boigny RN, Alencar CH, Heukelbach J, Martins-Melo FR, Barbosa JC, Ramos Júnior AN. Hanseníase e gênero no Brasil: tendências em área endêmica da região Nordeste, 2001-2014. *Rev Saude Publica* 2018 ; 52 (20): 1 – 124.
11. Schraiber LB. Healthcare needs, public policies and gender: the perspective of professional practices. *Cienc Saude Coletiva*. 2012;17(10):2635-44.
12. Perfil epidemiológico da hanseníase no extremo sul de Santa Catarina. **Rev Soc Bras Med Trop** 44(1):79-84, jan-fev, 2011.
13. Mauricio Lisboa Nobre, Ximena Illarramendi⁴, Kathryn Margaret Dupnik, Mariana de Andrea Hacker, JoseÂ Augusto da Costa Nery⁶, **Selma** Maria Bezerra JeroÂnimo Euzenir Nunes SarnoMultibacillary leprosy by population groups in Brazil: Lessons from an observational study. *PLOS Neglected Tropical Diseases* | DOI:10.1371/journal.pntd.0005364 February 13, 2017.
14. Paim JS. Abordagens teórico–conceituais em estudos de condições de vida e saúde: notas para reflexão e ação. In: Barata RB. *Condições de vida e situação em saúde*. Rio de Janeiro: ABRASCO; 1997
15. Barbosa DRM, Almeida MG, Santos AG. Características epidemiológicas e espaciais da hanseníase no Estado do Maranhão, Brasil, 2001-2012. *Medicina (Ribeirão Preto)*. 2014;47(4):347-56.
16. Santos Kezia Cristina Batista dos, Corrêa Rita da Graça Carvalho Frazão, Rolim Isaura Letícia Tavares Palmeira, Pascoal Lívia Maia, Ferreira Adriana Gomes Nogueira. Estratégias de controle e vigilância de contatos de hanseníase: revisão integrativa. *Saúde debate* [Internet]. 2019 Apr [cited 2020 Mar 22] ; 43(121): 576-591. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0103-11042019000200576&lng=en. Epub Aug 05, 2019. <https://doi.org/10.1590/0103-1104201912122>.
17. Brasil. Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde. *Boletim Epidemiológico – Hanseníase* Brasília, DF: Ministério da Saúde; 2018.
18. Brasil. Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde. *Guia de vigilância em saúde*. Brasília, DF Ministério da Saúde. 2014.

19. Brasil. Ministério da Saúde. Portaria nº 3125, de 7 de outubro de 2010. Aprova as diretrizes para vigilância atenção e controle da hanseníase. Diário Oficial da União. 15 Out 2010.
20. Brasil. Ministério da Saúde. Plano integrado de ações estratégicas de eliminação da hanseníase, filariose, esquistossomose e oncocercose como problema de saúde pública, tracoma como causa de cegueira e controle das geohelmintíases: plano de ação 2011-2015. Brasília, DF: Ministério da Saúde; 2012.
21. Organização Pan-Americana da Saúde. Manual para o controle da lepra. 2a Ed. Washington DC: Organização Pan-Americana da Saúde; 1989.
22. Tese de Doutorado. Lucia Helena Soares Camargo Marciano. Caracterização Clínica Epidemiológica e Geográfica da hanseníase em município hiperendêmico do Brasil. Botucatu. 2015.
23. Barbosa Jaqueline Caracas, Ramos Junior Alberto Novaes, Alencar Olga Maria, Pinto Maria Solange Paiva, Castro Cláudio Gastão Junqueira de. Atenção pós-alta em hanseníase no Sistema Único de Saúde: aspectos relativos ao acesso na região Nordeste. Cad. saúde colet. [Internet]. <https://doi.org/10.1590/1414-462X201400040008>

Capítulo 2

1.0 Objetivos Específicos do Capítulo

- Realizar a diferenciação de *M. lepromatosis* pela detecção do gene *hemN* e da sequência repetitiva *RLEP* para o *M. leprae* por meio da *PCR-multiplex* em um banco DNA extraído de amostras de biópsias de pele de pacientes com diagnóstico de hanseníase;
- Verificar se pacientes com hanseníase apresentam infecção mista por *M. leprae* e *M. lepromatosis*;
- Correlacionar as características clínicas dos casos de *M. lepromatosis* e *M. leprae*;
- Georreferenciar a distribuição de casos de *M. lepromatosis* no município de Rondonópolis/ MT.

2.0 População

2.1 Desenho de Estudo

Trata-se de um estudo retrospectivo realizado a partir de um banco de 257 amostras de DNA de pacientes com hanseníase diagnosticados no período de 2007 a 2010 no município de Rondonópolis/ MT.

Nesse banco foi realizada a caracterização da variabilidade genética de *M. leprae* por meio de um painel de 17 VNTR e 4 subtipos de SNP. Em virtude de uma variação encontrada no *locus* 12-5 que apresentou pico duplo para os alelos 4 e 5 em um total de 85 amostras. Essa variação suscitou inicialmente duas hipóteses: (i) a possibilidade da ocorrência de um evento de mudança no relógio molecular do isolado ou (ii) a presença de infecção mista.

Assim, frente à publicação de um sistema de PCR Multiplex no *Proceedings of the National Academy of Sciences (PNAS)*, antes de proceder com sequenciamento completo, optamos por testar um total de 85 amostras com a variação no *locus* 12-5 para a presença de *M. lepromatosis* e buscar entender um dos motivos da repetição dupla encontrada no *locus* 12-5.

2.2 Coleta de Amostras e Dados Clínicos Epidemiológicos e Sociodemográficos

Foram coletadas biópsias de pele de todos os pacientes com hanseníase atendidos e diagnosticados por demanda espontânea no centro de Referência Jardim Guanabara em Rondonópolis/ MT.

As informações para a construção do banco de dados clínico-epidemiológicos foram obtidas por meio de entrevista ao paciente no momento da coleta da biópsia por meio de um formulário (anexo D). para a coleta das seguintes variáveis: idade, sexo, cor/raça, endereço completo, profissão, estado civil, escolaridade, forma clínica, ano do diagnóstico, reação (tipo 1 e 2), incapacidades no momento do diagnóstico, recidiva, tratamento e avaliação de contato.

3.0 Metodologia

3.1 Extração de DNA de Biópsias de Pele

A extração de *DNA* foi realizada utilizando o *DNeasy Blood & Tissue Kit* (QIAGEN) que proporciona um isolamento de *DNA* genômico à base de sílica, de forma rápida, fácil e sem o uso de fenol ou clorofórmio. As amostras foram submetidas à lise celular com a enzima proteinase K inclusa no Kit conforme recomendações do fabricante. O *DNA* foi purificado em apenas 20 minutos.

3.2 Detecção e Diferenciação de *M. leprae* e *M. lepromatosis* por PCR Multiplex

A detecção do *M. lepromatosis*, foi realizada por meio da técnica de *PCR* Multiplex descrito Singh et. al. (2015), utilizando para amplificação os *primers* do gene *hemN* específico para *M. lepromatosis*, que gera um produto de 244pb, e do gene *RLEP* de *M. leprae* de 449pb (tabela 1).

As reações foram otimizadas para um volume final de 25ul, contendo 2,5ul de tampão de *PCR* (10X, Invitrogen do Brasil), 2ul de MgCl₂, 0,2ul de *dNTP* 25mM, 1U de *Taq DNA polymerase* (Invitrogen do Brasil), 8,1 ul de H₂O ultrapura, 2,0ul de Betaína (10M), 1ul de cada par de iniciadores na concentração de 10mM e 2ul do *DNA* alvo na concentração de 25ng.

A ciclagem seguiu às seguintes condições: temperatura inicial desnaturação do DNA a 95°C por 10 minutos, seguidos de 40 ciclos de 95°C por 30 segundos, 58°C por 40 segundos e 72°C por 30 segundos, finalizando com uma extensão final de 72°C por 10 minutos.

Os produtos amplificados foram analisados por eletroforese em um gel de agarose a 1,5% em tampão TBE 0,5% (Tris / acetato / EDTA) a 140 V durante 2 horas. O DNA foi corado usando GelRed (*GelRed Nucleic Acid Gel Stain*, 10.000X / Uniscience) e visualizado em um transiluminador UV. O tamanho das bandas foi analisado em comparação com um marcador de peso molecular de 100 pb.

Os controles positivos utilizados foram a cepa referência BR4923 de *M. leprae* cedida pelo Dr. Jonh Spencer da *Colorado State University* e a cepa de

M. lepromatosis (oriundo de paciente) cedida pelo Dr Stewart Cole at *École Polytechnique Fédérale de Lausanne*. A mix da PCR sem DNA foi utilizada como controle negativo da reação.

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

GENE	PRIMER	SEQUENCIA (5'-3')
<i>hemN</i>	LPM244F	5'- GTTCCTCCACCGACAAACAC -3'
<i>hemN</i>	LPM244R	5'- TTCGTGAGGTACCGGTGAAA - 3'
<i>RLEP</i>	RLEP-7	5'- TGAGGCTTCGTGTGCTTTGC - 3'
<i>RLEP</i>	RLEP-8	5'- ATCTGCGCTAGAAGGTTGCC - 3'

Fonte: Singh *et. al.*, 2015. (www.pnas.org/cgi/content/short/1421504112).

3.3 Purificação das Bandas dos Fragmentos do Gene *hemN*

A purificação foi realizada utilizando o *Agarose Gel Extraction Kit*, conforme recomendações do fabricante. A banda com o fragmento de 244 pb foi recortada do gel e transferida para um tubo de 1.5 ml com 3 volumes de *Extraction Buffer* e incubado a 60 °C por 10 min.

Em seguida o produto foi transferido para uma coluna de ativação com 100 ul de *Activation Buffer* e centrifugado por 30 segundos a 10.000 rpm. O sobrenadante foi descartado e o material retido na coluna foi lavado com 700 ul de *Washing Buffer*, seguido de uma nova centrifugação a 10.000 rpm por 30 segundos. O material purificado foi eluído com 25 ul de *Elution Buffer* em um novo microtubo de 1,5ml com uma centrifugação por 1 minuto a temperatura ambiente. O material foi mantido em temperatura de 4° C até a realização do sequenciamento.

3.4 Sequenciamento dos Fragmentos do Gene *hemN*

Para a reação de sequenciamento foram realizadas duas ciclagens utilizando o *BigDye™ Terminator v3.1 Cycle Sequencing Kit (ThermoFisher)* nas seguintes condições: 1ª ciclagem: desnaturação inicial de 96 °C por 1 minutos, seguidos de 15 ciclos de 96 °C por 10 segundos, 50 °C por 15 segundos e 60°C por 90 segundos. 2ª ciclagem: 5 ciclos de 96°C por 10 segundos, 50 °C por 15 segundos e 60 °C por 2 minutos. As amostras foram purificadas por precipitação com Etanol P.A. e EDTA 125 mM e sequenciadas no equipamento *3130 Genetic Analyzer (Applied Biosystems)*.

Os fragmentos sequenciados foram alinhados e analisados contra sequências referências retiradas do *GeneBank*, utilizando o programa *MEGA3.2 v2.6* e a ferramenta *Blast (Basic Local Alignment Search Tool)* usando os parâmetros de “*somewhat similar sequences (blastn)*.”

3.5 Georreferenciamento e Análise Espacial

O georreferenciamento foi realizado a partir das coordenadas geográficas (latitude e longitude) dos endereços de cada caso de hanseníase. Os dados geográficos foram coletados no formato de graus, minutos e segundos (DD-MM-SSSS) no *software Google Earth Pro7.3.2*, imagens de satélite 2018.

As coordenadas de cada ponto amostral foram importadas para o *Software Open Source QGIS 3.6* versão *LTR*. Os *shapefiles* com os limites do Estado do Mato Grosso e do município de Rondonópolis foram importados do site do IBGE (Instituto Brasileiro de Geociências). Para as análises foram utilizados os métodos *Datum SIRGAS 2000* no Sistema de Coordenadas Geográficas SIRGAS 2000.

3.6 Análise Estatística

Para a comparação entre as variáveis categóricas foi utilizado o teste de Qui-quadrado ou Exato de Fisher, enquanto que para as contínuas foi utilizado o teste T para amostras independentes. As variáveis que se mostraram com valor de p menor que 0,05 na análise univariada, foram selecionadas com o modelo de análise múltipla, em que se utilizou regressão logística multinomial, uma vez que a variável dependente apresentava três categorias: infecção pelo *M. leprae*, infecção pelo *M. lepromatosis* e infecção mista. Foi considerado como significativo um erro tipo α inferior a 0,05.

4.0 Resultados

4.1 Diferenciação Molecular entre Isolados de *M. leprae* e *M. lepromatosis*.

A PCR multiplex foi realizada para obter informações sobre a presença de *M. lepromatosis* em 257 amostras de DNA de biópsias de pele de pacientes com hanseníase. Essa análise revelou a presença de *M. leprae* em 61 amostras e de *M. lepromatosis* em 47 amostras. Desses casos 20 amostras tinham infecção mista, ou seja, a presença das duas espécies. Em um total de 169 amostras não foi obtido sucesso na amplificação.

Como relatado, esse painel também foi analisado em outro estudo para definir a estrutura populacional de *M. leprae* na população de Rondonópolis - MT (artigo em fase final de redação). Em 85 amostras com a presença dos alelos 4 e 5 para o locus 12-5 a PCR multiplex mostrou positividade em 21 amostras para o *M. leprae* e 39 para *M. lepromatosis* e dentro desse conjunto de 60 amostras, um total 17 com infecção mista para ambos os patógenos.

Observamos também o efeito de infecção mista presente em amostras com alelo 4 e com alelo 5. Dados apresentados na tabela 2.

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.

Espécies	Alelo 4	Alelo 5	Alelo 4-5	Sem resultado	TOTAL
<i>M. leprae</i>	13	22	4	2	41
<i>M. lepromatosis</i>	1	4	22	0	27
<i>M. leprae</i> / <i>M. lepromatosis</i>	2	1	17	0	20
TOTAL					88

4.2 Sequenciamento para Confirmação das Amostras de *M. lepromatosis*

Das 47 amostras identificadas como *M. lepromatosis* pela PCR Multiplex, até o momento obtivemos resultado de sequenciamento para dois isolados

(MT83 e MT264) que foram avaliados em concomitância com controles positivos de *M. leprae* e *M. lepromatosis*.

O alinhamento da fita *forward* do isolado MT83 foi adequado, pois, permitiu a observação de espaços (*gaps*) introduzidos de forma compensatória logo no início dos 20 primeiros pares de base e também entre as posições de 80 a 90pb. (Apêndice A)

No entanto, quando realizada a comparação da sequência alinhada de *M. lepromatosis* foi observada uma similaridade de 71% com *M. haemophilium*. Na comparação com outras micobactérias, como por exemplo, *Mycobacterium florentinum*, *Mycobacterium stomatepieae*, *Mycobacterium conspicuum*, *Mycobacterium shottsii*, *Mycobacterium seoulense* e *Mycobacterium parmense* a similaridade foi inferior a 58%.

O dendrograma mostra a relação filogenética do isolado MT83 (Query_47831) com outras micobactérias. No entanto, não foi possível confirmar no sequenciamento se tratar de *M. lepromatosis*, pois, a qualidade no alinhamento foi muito baixa.

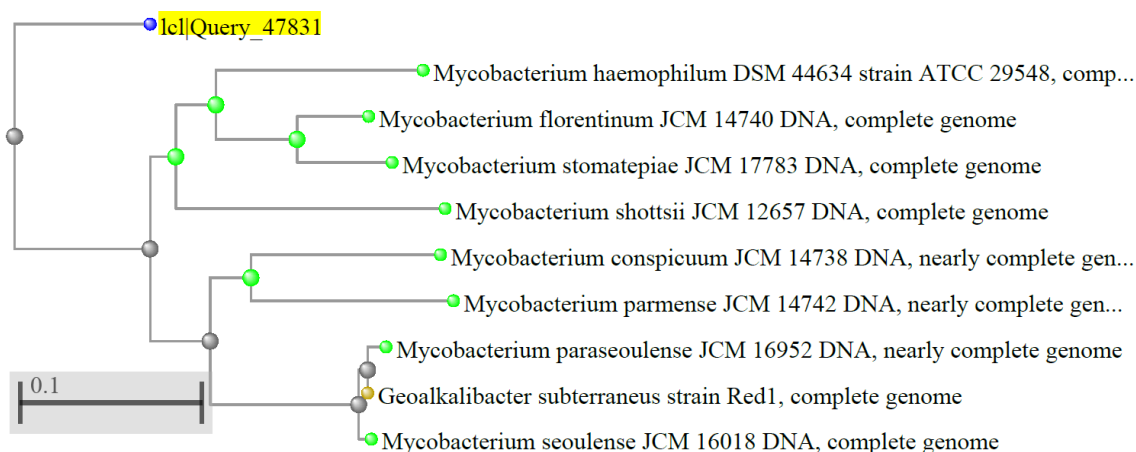


Figura 1. Relação filogenética da amostra MT83 (fita foward) com as sequências de outras micobactérias depositadas no NCBI.

O resultado do sequenciamento do isolado MT264 foi muito mais eficiente nas fitas *reverse* e *forward*. O alinhamento apresentou (gaps) no início dos 20 primeiros pares de base, um gap entre 70 e 80 pb e 3 gaps entre 110 e 120 pb. (Apêndice B e C)

A comparação da fita *reverse* revelou uma similaridade de 84,8% com *M. haemophilium* e 75% com *Mycobacterium avium* e *Mycobacterium kansasii*. Na figura 2 pode ser observada as relações filogenéticas desses isolados no dendrograma.

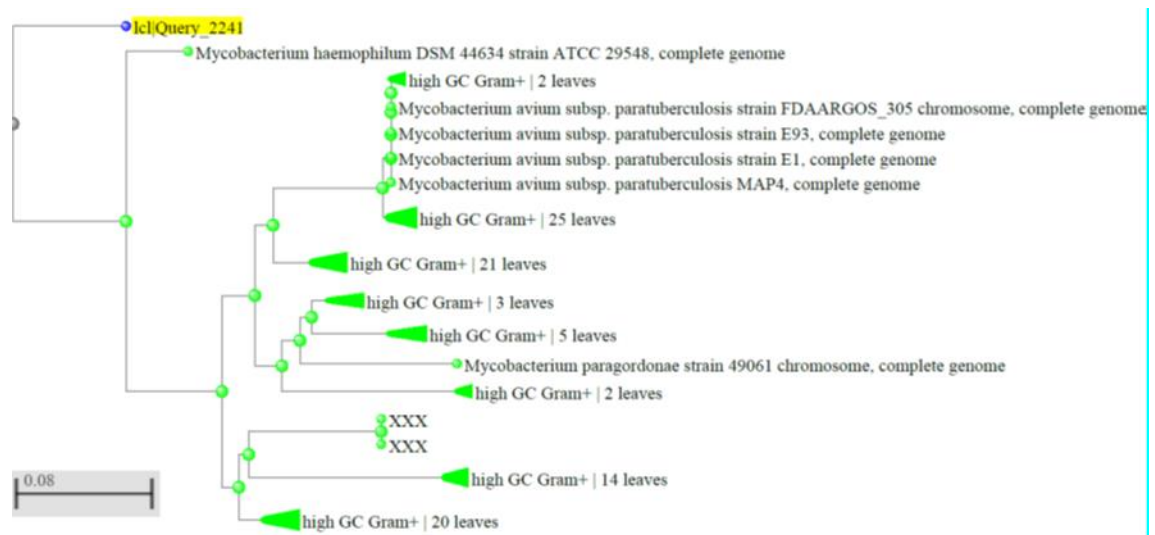


Figura 2. Relação filogenética da amostra MT264 (fita *reverse*) com as sequências de outras micobactérias depositadas no NCBI.

Quando comparamos a fita *forward*, a similaridade observada foi de 85,4% com *M. haemophilium*. Essa informação pode também ser visualizada na análise filogenética do dendrograma (Figura 3).

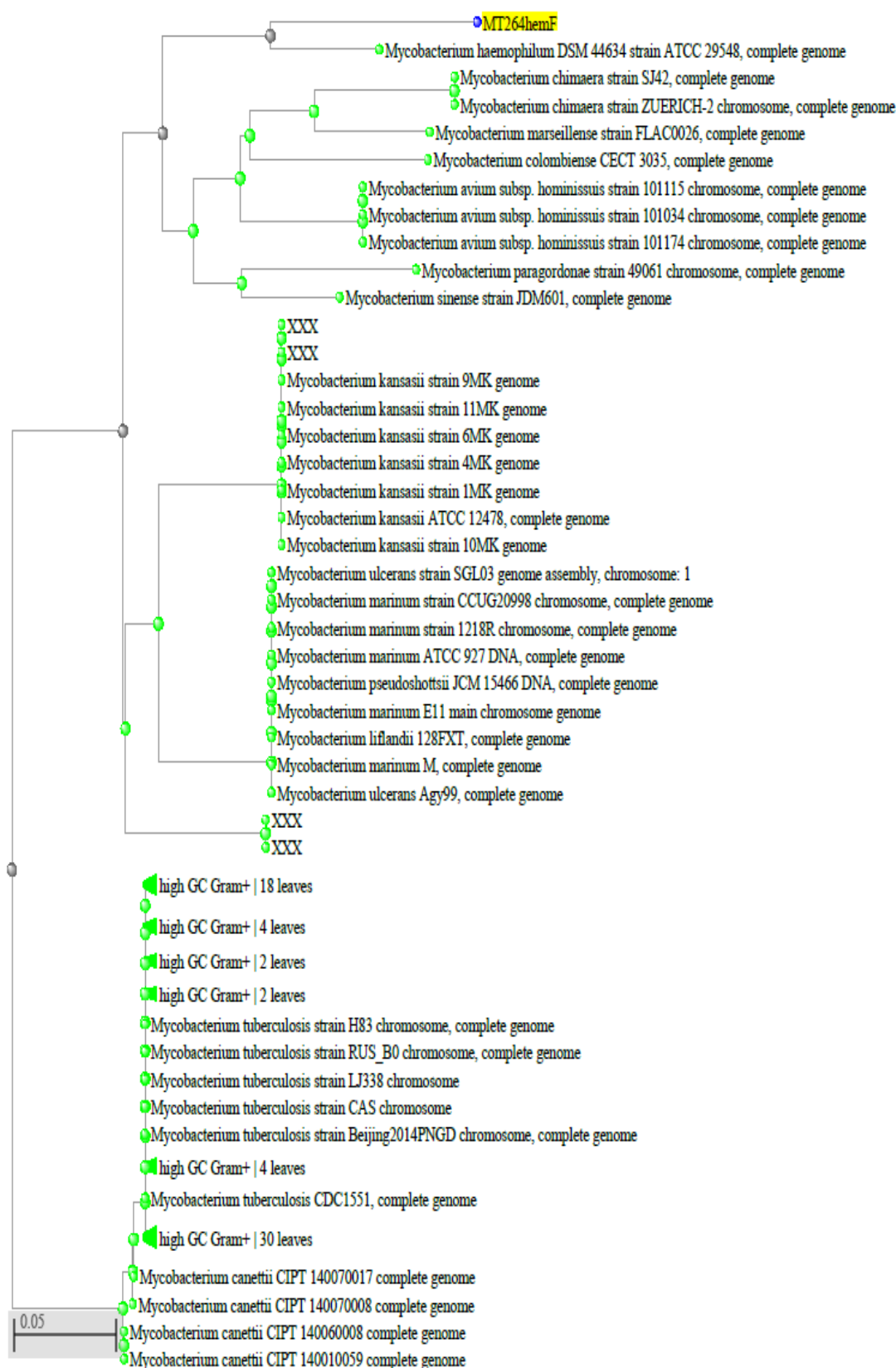


Figura 2. Relação filogenética da amostra MT264 (fita *reverse*) com as sequências de outras micobactérias depositadas no NCBI.

Por fim, realizamos a comparação do isolado MT264 apenas pela busca da espécie *M. lepromatosis* e confirmamos que a amostra tem 100% de similaridade com as informações disponíveis no banco de dados (Apêndice D), sendo possível confirmar a presença de infecção mista com *M. leprae*. As demais amostras serão submetidas ao sequenciamento para a publicação desse estudo.

4.3 Avaliação Clínico-Epidemiológica dos Isolados de *M. lepromatosis* Identificados no Município de Rondonópolis/ MT.

Na avaliação clínico-epidemiológica para os 47 casos de *M. lepromatosis* uma maior frequência maior foi observada para 51% dos casos do sexo feminino em 51%, e uma média de 38,7 anos no diagnóstico. Quanto as formas clínicas, 44,6% eram TT, 36% BT, 14% BB, 2,7% BL e 2,7 não tinham o diagnóstico informado.

Os pacientes com infecção mista de *M. leprae* e *M. lepromatosis*, apresentaram maior frequência para o sexo feminino e para as formas clínicas paucibacilares.

Dessa forma foi conduzida uma análise univariada para identificar possíveis fatores associados à infecção por *M. lepromatosis*, *M. leprae* e infecção mista.

Observamos que os pacientes com infecção por *M. lepromatosis* são mais novos que aqueles com infecção por *M. leprae* e aqueles com infecção mista. Há maior predomínio do sexo feminino nos casos identificados de *M. lepromatosis* e infecção mista.

Também foi observado um maior predomínio da forma multibacilar nos pacientes com *M. leprae* quando comparado com aqueles de *M. lepromatosis*. O índice baciloscópico tecidual também foi maior nas infecções por *M. leprae* e nas infecções mistas. Esses dados podem ser observados na tabela 3.

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.

Váriáveis	<i>M. leprae</i> (n=42)	<i>M. lepromatosis</i> (n=26)	Infecção mista* (n=20)	Valor de p
Idade (anos)	42,9±16,4 ^A	33,8±14,9 ^B	44,6±16,4 ^A	0,04
Sexo feminino	10 (23,8) ^B	13 (50,0) ^A	11 (55,0) ^A	0,02
Etnia branca	18 (42,9)	08 (30,8)	09 (45,0)	0,52
Local de moradia no município				0,40
Rural	01 (2,4)	01 (3,8)	01 (5,0)	
Urbano	41 (97,6)	25 (96,1)	19 (95,0)	
Norte	15 (35,7)	04 (15,4)	03 (15,0)	
Sul	13 (31,0)	07 (26,9)	05 (25,0)	
Leste	04 (9,5)	03 (11,5)	02 (10,0)	
Oeste	09 (21,4)	11 (42,3)	09 (45,0)	
Classificação operacional				0,002
Paucibacilar	06 (14,3)	14 (53,8)	06 (30,0)	
Multibacilar	36 (85,7) ^A	11 (42,3) ^B	14 (70,0) ^{AB}	
Índice bacilos cópico tecidual	3,3±2,2 ^A	0,6±0,6 ^B	2,2±1,9 ^A	<0,0001

Nota: *M. leprae* = *Mycobacterium leprae*; *M. lepromatosis* = *Mycobacterium lepromatosis* *Infecção mista = infecção simultânea por *Mycobacterium leprae* e *Mycobacterium lepromatosis*. Letras iguais indicam ausência de diferença enquanto que letras diferentes indicam diferença estatística ($p < 0,05$), onde A > B.

Na análise multivariada (tabela 4), aparecem como fatores independentes associados ao *M. lepromatosis* a menor idade [OR = 0,95 (0,91 – 0,99), $p=0,03$] e menores índices bacilos cópicos teciduais [OR = 0,37 (0,19 – 0,72), $p=0,004$], ou seja, ser mais jovens e com menor índice bacilos cópico nos tecidos foram

fatores independentes para infecção pelo *M. lepromatosis*. A infecção mista teve associação com o sexo feminino, ou seja, ser do sexo feminino foi fator independente para infecção mista.

Tabela 4: Análise multivariada dos fatores associados à infecção pelo *Mycobacterium lepromatosis* em 88 pacientes com hanseníase do município de Rondonópolis – MT, diagnosticados entre os anos de 2007 e 2010.

Variáveis	Odds ratio (Intervalo de confiança 95%)	Valor de p
<i>M. leprae</i> (referência)	...	...
<i>M. lepromatosis</i>		
Idade	0,95 (0,91 – 0,99)	0,03
Sexo feminino	1,32 (0,31 – 5,57)	0,69
Forma multibacilar	1,88 (0,31 – 11,22)	0,48
Índice bacilos cópico tecidual	0,37 (0,19 – 0,72)	0,004
Infecção mista		
Idade	1,00 (0,96 – 1,05)	0,72
Sexo feminino	3,60 (1,02 – 12,68)	0,04
Forma multibacilar	1,16 (0,17 – 7,86)	0,87
Índice bacilos cópico tecidual	0,81 (0,54 – 1,20)	0,30

M. leprae = *Mycobacterium leprae*; *M. lepromatosis* = *Mycobacterium lepromatosis*; *Infecção mista = infecção simultânea por *Mycobacterium leprae* e *Mycobacterium lepromatosis*. Sexo feminino teve como categoria de referência o sexo masculino. Forma multibacilar teve como categoria de referência a forma paucibacilar.

4.4 Distribuição Espacial dos Isolados de *M. lepromatosis* Identificados no Município de Rondonópolis - MT.

Foi investigada a distribuição dos casos identificados de *M. lepromatosis* e infecção mista no município de Rondonópolis pela análise espacial. Na figura 4 pode ser observada a presença de *M. lepromatosis* e infecções mistas distribuídos de forma prioritária nas regiões mais periféricas do município e a ausência dos mesmos na região central.



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

5.0 Discussão

A partir do sequenciamento completo do genoma de *M. lepromatosis* em 2015, foi possível o desenvolvimento de uma PCR Multiplex para diferenciação entre *M. leprae* e *M. lepromatosis*.^{2,3}

Por meio da PCR Multiplex os casos de pacientes com hanseníase foram confirmados para a presença de *M. leprae* e de *M. lepromatosis*. Um total de 23% dos casos foi identificado com infecção mista.

Han et. al. (2014) utilizando outra técnica de PCR diferencial, detectaram a presença de *M. lepromatosis* e de infecção mista em amostras de pacientes do Brasil e Mianmar. Nada foi detectado nos casos da Malásia ou de Uganda.⁴

Em outros estudos também mostraram a detecção de *M. lepromatosis* também em amostras de pacientes com hanseníase no Brasil e Cingapura. Essas informações apontam para a ampla existência transcontinental desse novo patógeno.^{5,6}

Em relação aos dados de sequenciamento, as amostras com PCR positivo foram analisadas e somente uma apresentou nucleotídeos suficientes para a confirmação de *M. lepromatosis*. Para a outra amostra o resultado foi inconclusivo, em virtude do alto número de *gaps* no alinhamento, diminuindo, portanto, a confiabilidade no grau de similaridade.

Destacamos que a análise os dados indicaram 85% de similaridade entre *M. lepromatosis* e *M. haemophilum*, que é também uma micobactéria causadora de lesão cutânea. Outras micobactérias associadas com o desenvolvimento de lesões pulmonares analisadas nesse estudo apresentaram baixa similaridade pela análise filogenética.

Consideramos que a baixa qualidade no sequenciamento, está relacionada a um número reduzido de bacilos em se tratando de amostras paucibacilares e, por conseguinte a recuperação de uma menor concentração do DNA, a partir do gene *hemN* que apresenta uma única cópia em seu genoma.

Outro aspecto importante a ser considerado seria a degradação do DNA em virtude do uso em aplicações em estudos anteriores e do tempo de estocagem em freezer de aproximadamente 9 anos.

A PCR Multiplex, na detecção de *M. Lepromatosis*, apresentou boa sensibilidade e especificidade e permitiu a realização de uma avaliação clínico-epidemiológica, onde observamos uma maior frequência da presença do bacilo em pacientes do sexo feminino e naqueles com a forma clínica TT.

Um estudo realizado com amostras do município de Cuiabá/ MT (que fica a 215 km de Rondonópolis), também mostrou associação de casos do sexo feminino relacionados a infecção por *M. lepromatosis*. Nesse estudo foram identificados 7 isolados de *M. lepromatosis*, sendo 6 em mulheres e todas diagnosticadas com a forma clínica tuberculóide.⁴

Na análise univariada a infecção por *M. lepromatosis* foi relacionada com paciente de menor idade, quando comparado a infecção por *M. leprae*. Um estudo realizado no México em 2013, também mostrou uma maior frequência de casos de hanseníase causada por infecção de *M. lepromatosis* em pacientes com menor idade, contudo todos os casos eram relacionados com a forma difusa da hanseníase.⁸

Foi também verificada pela análise univariada uma associação de *M. lepromatosis* com pacientes do sexo feminino. E a análise multivariada confirmou os casos com infecção mista (*M. leprae* e *M. lepromatosis*) também relacionados com o sexo feminino.

A coexistência de *M. leprae* e de *M. lepromatosis* especialmente em áreas endêmicas, foi discutida em um estudo realizado no México que identificou um número pequeno de isolados com infecção mista. Todavia, esse estudo não faz nenhuma correlação com a variável sexo feminino.⁸

A análise multivariada também mostrou forte relação da infecção por *M. lepromatosis* com pacientes que apresentaram baixo índice baciloscópico tecidual. Como reportado anteriormente, pacientes com a forma clínica

tuberculóide apresentam baixa carga bacilar e foram identificados com o novo patógeno.

Por último, na análise espacial dos casos de *M. leprae* e *M. lepromatosis* foi verificada uma distribuição desses patógenos nas áreas mais periféricas do município.

No entanto, uma pequena parte dos casos diagnosticados no período de 2007 a 2010 foram amplificados até o momento pela PCR Multiplex e assim será necessário melhorar as condições do teste molecular para verificara se esse dado reflete a realidade da geoespacialidade dos patógenos causadores da hanseníase no município de Rondonópolis.

6.0 Conclusões

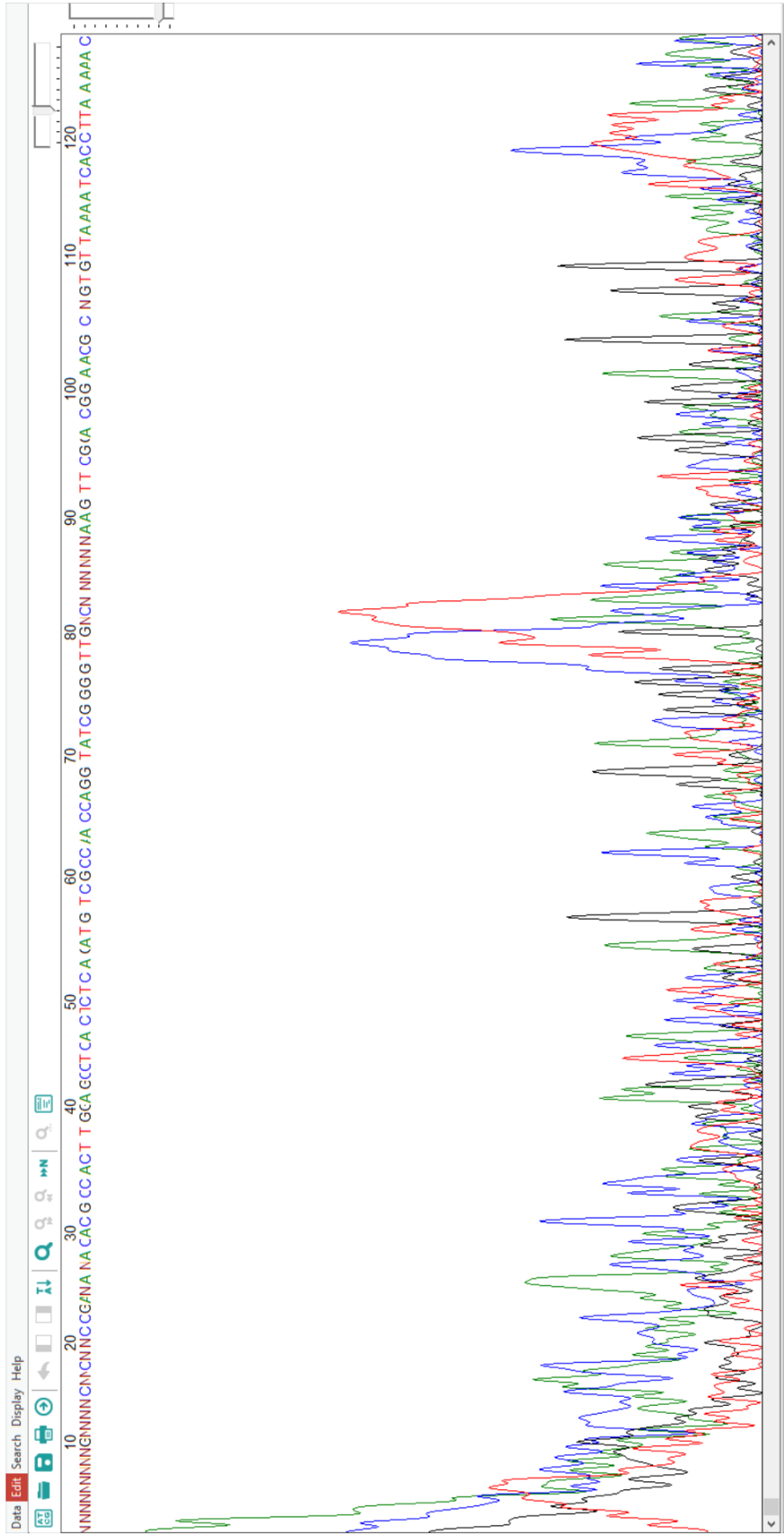
- Este estudo identificou a presença de *M. lepromatosis* em um painel estratificado por formas clínicas da hanseníase. E mostrou que este patógeno está relacionado com as formas multibacilares da hanseníase, mas principalmente com a forma clínica tuberculoide no Município.
- A associação de casos de *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

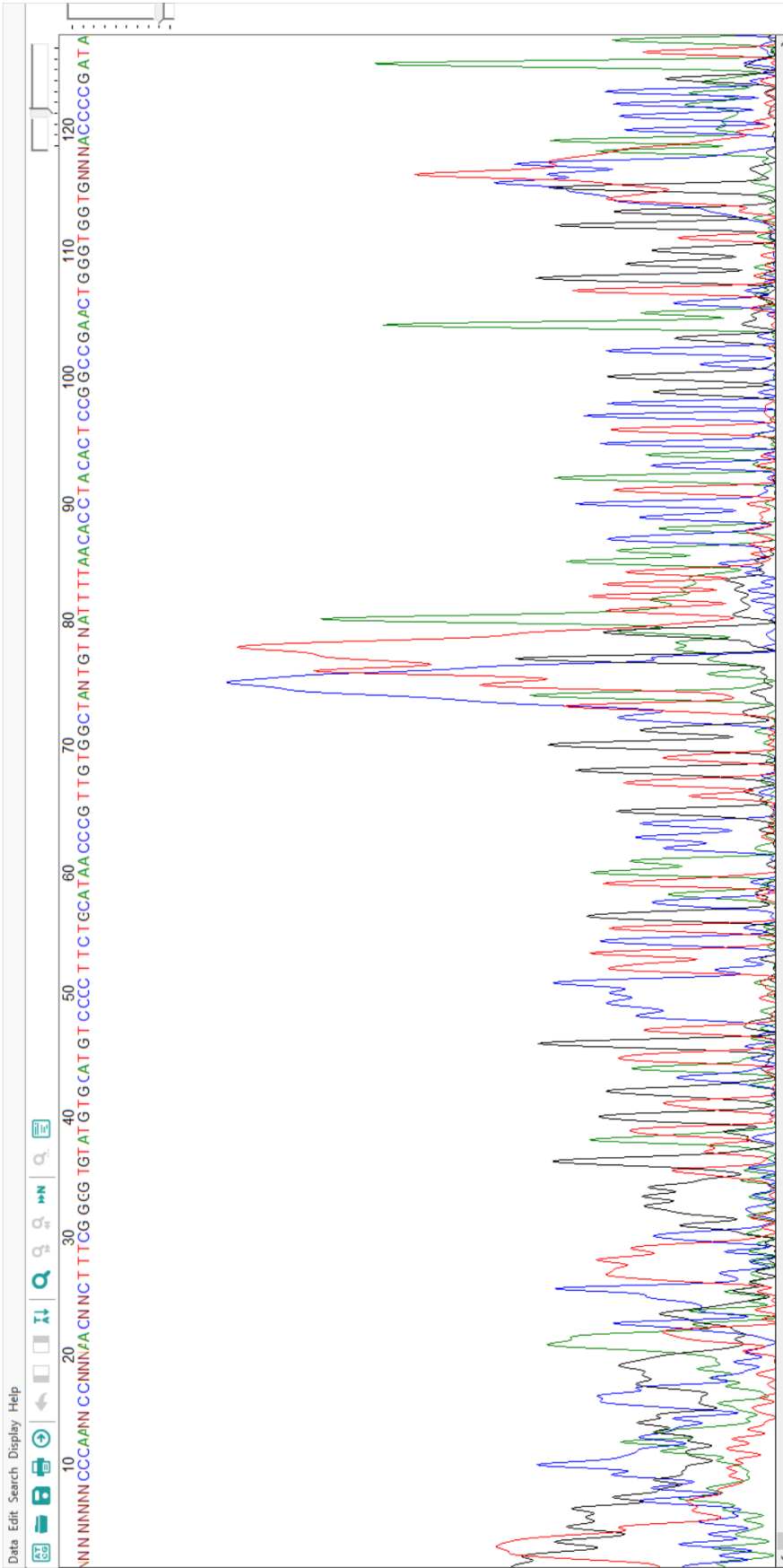
1. Sotiriou MC, Stryjewska BM, Hill C. Two cases of leprosy in siblings caused by *Mycobacterium lepromatosis* and review of the literature. Am J Trop Med Hyg. 2016;95:522–527. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
2. Han XY, Seo Y-H, Sizer KC, Schoberle T, May GS, Spencer JS et 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.

9.0 Apêndices

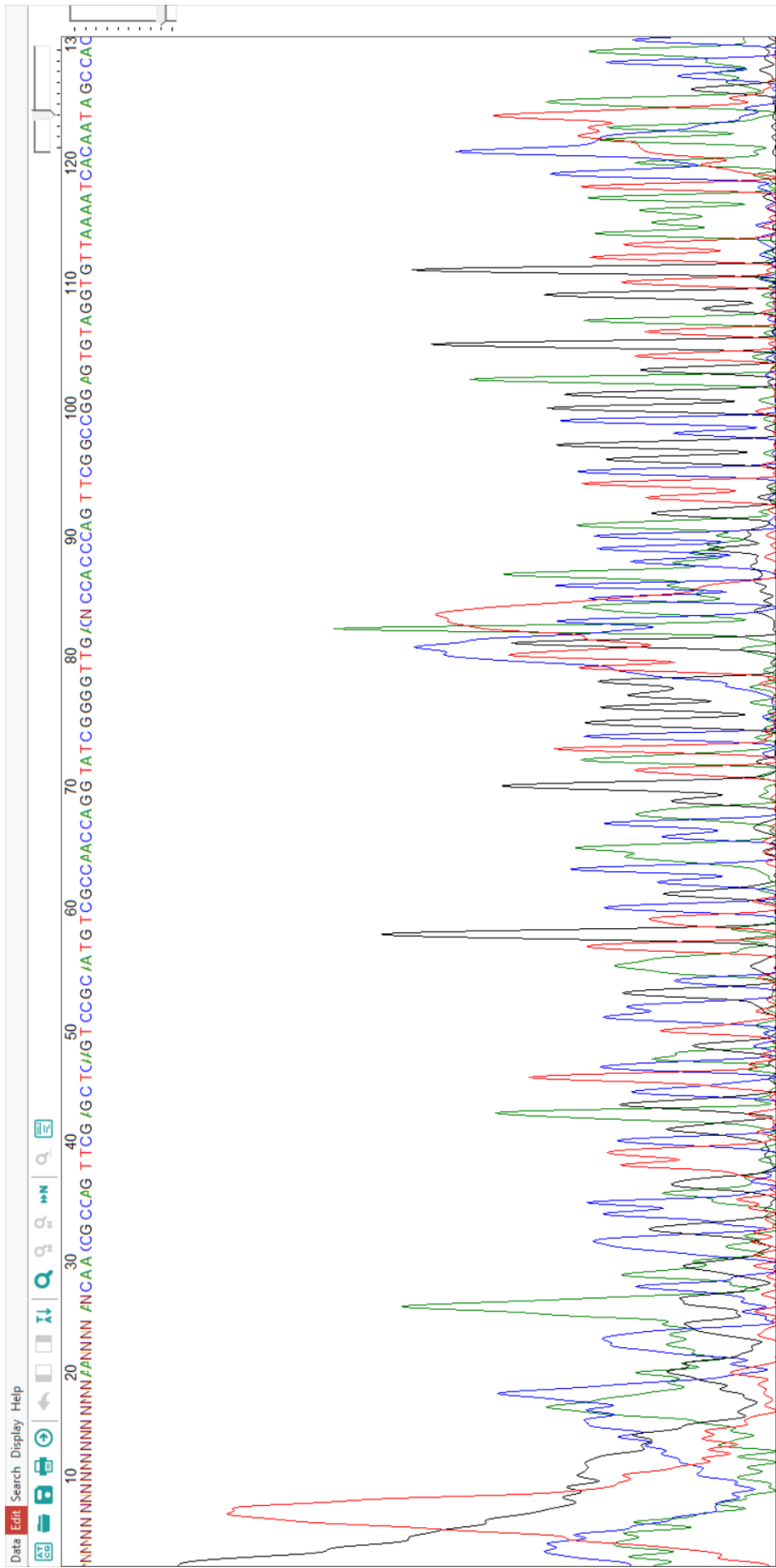
9. 1 Apêndice A- Electroferograma do isolado MT83



9.2 Apêndice B- Eletroferograma MT264- Fita Reverse



9.3 Apêndice C- Eletroferograma MT264- Fita Forward



NCBI BlastNucleotide Sequence
Blast Tree View Widget
+ Add To Alignment

[◀ Edit Search](#)
[Save Search](#)
[Search Summary ▼](#)

[How to read this report?](#)
[▶ BLAST Help Videos](#)
[↶ Back to Traditional Results Page](#)

❗ Your search is limited to records that include: Mycobacterium lepromatosis (taxid:480418)

Job Title	Nucleotide Sequence
RID	4EU3KBNF01R Search expires on 02-16 10:41 am Download All ▼
Program	BLASTN ? Citation ▼
Database	nt See details ▼
Query ID	Icl Query_9613
Description	None
Molecule type	dna
Query Length	220
Other reports	Distance tree of results MSA viewer ?

Organism only top 20 will appear ☐ exclude

Type common name, binomial, taxid or group name

[+ Add organism](#)

Percent Identity	E value	Query Coverage
to	to	to

[Filter](#) [Reset](#)

[Descriptions](#)

[Graphic Summary](#)

[Alignments](#)

[Taxonomy](#)

Sequences producing significant alignments

☒ select all 2 sequences selected

	Max Score	Total Score	Query Cover	E value	Per. Ident	Accession
☒ Mycobacterium lepromatosis isocitrate dehydrogenase (icd2) gene, partial cds	23.8	67.4	15%	0.35	100.00%	gi 194307287 EU1839560.1
☒ Mycobacterium lepromatosis citrate synthase 1 (glrA2) gene, partial cds	21.8	21.8	5%	1.3	100.00%	gi 194307297 EU1839555.1

[GenBank](#) [Graphics](#) Distance tree of results

[Feedback](#)

10.0 Anexos

10.1 Anexo A- Ficha de Notificação do Sinan

República Federativa do Brasil Ministério da Saúde		SINAN SISTEMA DE INFORMAÇÃO DE AGRAVOS DE NOTIFICAÇÃO FICHA DE NOTIFICAÇÃO/ INVESTIGAÇÃO		HANSENÍASE		Nº
Caso confirmado de Hanseníase: pessoa que apresenta uma ou mais das seguintes características e que requer poliquimioterapia: - lesão (ões) de pele com alteração de sensibilidade; acometimento de nervo (s) com espessamento neural; baciloscopia positiva.						
Dados Gerais	1	Tipo de Notificação		2 - Individual		
	2	Agravado/doença		HANSENÍASE		
	3	Código (CID10)		A 3 0. 9		
Dados Gerais	4	UF	5	Município de Notificação	Código (IBGE)	
	6	Unidade de Saúde (ou outra fonte notificadora)		Código		
	7	Data do Diagnóstico				
Notificação Individual	8	Nome do Paciente		9		Data de Nascimento
	10	(ou) Idade	1 - Hora 2 - Dia 3 - Mês 4 - Ano	11	Sexo M - Masculino F - Feminino I - Ignorado	
	12	Gestante	1-1º Trimestre 2-2º Trimestre 3-3º Trimestre 4- Idade gestacional Ignorada 5-Não 6- Não se aplica 9-Ignorado		13	Raça/Cor
	14	Escolaridade	0-Analfabeto 1-1ª a 4ª série incompleta do EF (antigo primário ou 1º grau) 2-4ª série completa do EF (antigo primário ou 1º grau) 3-5ª a 8ª série incompleta do EF (antigo ginásio ou 1º grau) 4-Esino fundamental completo (antigo ginásio ou 1º grau) 5-Esino médio incompleto (antigo colegial ou 2º grau) 6-Esino médio completo (antigo colegial ou 2º grau) 7-Educação superior incompleta 8-Educação superior completa 9-Ignorado 10- Não se aplica			
	15	Número do Cartão SUS	16		Nome da mãe	
Dados de Residência	17	UF	18	Município de Residência	Código (IBGE)	
	19	Distrito				
	20	Bairro	21	Logradouro (rua, avenida,...)	Código	
	22	Número	23	Complemento (apto., casa, ...)	24	
	25	Geo campo 2	26	Ponto de Referência	27	
	28	(DDD) Telefone	29	Zona	30	
	31	Pais (se residente fora do Brasil)				
Dados Complementares do Caso						
Dados Clínicos	31	Nº do Prontuário		32		Ocupação
	33	Nº de Lesões Cutâneas	34	Forma Clínica	35	
Atendimento	36	Classificação Operacional	37		Nº de Nervos afetados	
	38	Avaliação do Grau de Incapacidade Física no Diagnóstico	0 - Grau Zero 1 - Grau I 2 - Grau II 3 - Não Avaliado			
	39	Modo de Entrada	1 - Caso Novo 2 - Transferência do mesmo município (outra unidade) 3 - Transferência de Outro Município (mesma UF) 4 - Transferência de Outro Estado 5 - Transferência de Outro País 6 - Recidiva 7 -Outros Reingressos 9 - Ignorado			
Dados Lab.	40	Modo de Detecção do Caso Novo	1 - Encaminhamento 2 - Demanda Espontânea 3 - Exame de Coletividade 4 - Exame de Contatos 5 - Outros Modos 9 - Ignorado			
	41	Baciloscopia	1. Positiva 2. Negativa 3. Não realizada 9. Ignorado			
Tratamento	42	Data do Início do Tratamento	43		Esquema Terapêutico Inicial	
	44	Número de Contatos Registrados	1 - PQT/PB/ 6 doses 2 - PQT/MB/ 12 doses 3 - Outros Esquemas Substitutos			
Observações adicionais:						
Investigador	Município/Unidade de Saúde		Código da Unid. de Saúde			
	Nome		Função		Assinatura	
	Hanseníase		Sinan NET		SVS 30/10/2007	

10.2 Anexo B- Parecer CEP

INSTITUTO LAURO DE SOUZA
LIMA



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Investigação de Mycobacterium lepromatosis em pacientes com hanseníase em região de alta e baixa prevalência no Brasil

Pesquisador: AMANDA JULIANE FINARDI

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 70817817.1.0000.5475

Instituição Proponente: Instituto Lauro de Souza Lima

Patrocinador Principal: Instituto Lauro de Souza Lima

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.172.502

Apresentação do Projeto:

O projeto é apresentado de forma clara e objetiva. Aborda os pontos principais da patogênese das micobactérias envolvidas na hanseníase.

Objetivo da Pesquisa:

Trata-se de um estudo retrospectivo em duas regiões brasileiras de alta e baixa endemicidade para a hanseníase, onde serão avaliadas 480 isolados de pacientes diagnosticados com doença, com a finalidade de diferenciar *M. lepromatosis* e *M. leprae* por meio de um método de PCR multiplex. Esse estudo também irá avaliar a origem geográfica e evolução dos isolados de *M. leprae* por meio de um painel de SNPs.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

As amostras são oriundas de um biorepositório da instituição e portanto não haverá riscos. Até o momento, a diferenciação entre *M. leprae* e *M. lepromatosis* parece não ser necessária para o diagnóstico ou tratamento da hanseníase. No entanto, uma melhor compreensão da real dinâmica da sua transmissão, de sua incidência geográfica, de sua etiologia, das características clínico-epidemiológicas e de sua patogênese em relação a hanseníase causada por essa nova micobactéria pode ser necessária a médio prazo.

Endereço: Rod Comte João Ribeiro de Barros Km 225/226

Bairro: Caixa Postal 3021

CEP: 17.034-971

UF: SP

Município: BAURU

Telefone: (14)3103-5855

Fax: (14)3103-5863

E-mail: etics@ils.br

Continuação do Parecer: 2.172.502

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

A pesquisa é necessária para o estabelecimento da distribuição e incidência do M. lepromatosis no Brasil.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Todos os termos de apresentação obrigatória foram apresentados, respeitando a resolução 466/12 e suas complementares.

Recomendações:

Sem comentários.

Conclusões ou Pendências e Lista de inadequações:

O projeto está apto a ser desenvolvido.

Considerações Finais a critério do CEP:

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_P ROJETO_533473.pdf	03/07/2017 22:40:17		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	projeto.pdf	03/07/2017 22:39:02	AMANDA JULIANE FINARDI	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TermodeCompromisso.pdf	03/07/2017 22:38:53	AMANDA JULIANE FINARDI	Aceito
Folha de Rosto	Folhaderosto.pdf	03/07/2017 22:38:10	AMANDA JULIANE FINARDI	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

BAURU, 14 de Junho de 2017

Assinado por:
Ana Carolina Villas Bôas Weckwerth
(Coordenador)

Endereço: Rod Comte João Ribeiro de Barros Km 225/226
Bairro: Caixa Postal 3021 CEP: 17.034-971
UF: SP Município: BAURU
Telefone: (14)3103-5555 Fax: (14)3103-5555 E-mail: aoca@lila.br

10.3 Anexo C- Parecer Cep Alteração de Título de Projeto

INSTITUTO LAURO DE SOUZA
LIMA



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DA EMENDA

Título da Pesquisa: Investigação de Mycobacterium lepromatosis em pacientes com hanseníase em região de alta e baixa prevalência no Brasil

Pesquisador: AMANDA JULIANE FINARDI

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 70817817.1.0000.5475

Instituição Proponente: Instituto Lauro de Souza Lima

Patrocinador Principal: Instituto Lauro de Souza Lima

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 3.586.281

Apresentação do Projeto:

Segue o parecer inicial de aprovação sob o número 2.172.502

Objetivo da Pesquisa:

Segue o parecer inicial de aprovação sob o número 2.172.502

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Segue o parecer inicial de aprovação sob o número 2.172.502

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

A alteração do título da pesquisa é necessária por se tratar da avaliação das duas espécies de micobactérias causadoras de hanseníase.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Segue o parecer inicial de aprovação sob o número 2.172.502

Recomendações:

Sem recomendações.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Alteração do título do projeto aprovada

Considerações Finais a critério do CEP:

Endereço: Rod Comte João Ribeiro de Barros Km 225/226

Bairro: Caixa Postal 3021

CEP: 17.034-971

UF: SP

Município: BAURU

Telefone: (14)3103-5855

Fax: (14)3103-5963

E-mail: etica@ilsl.br

INSTITUTO LAURO DE SOUZA
LIMA



Continuação do Parecer: 3.586.281

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_143155_5_E1.pdf	08/09/2019 21:23:42		Aceito
Outros	pedidodealteracaodetitulo.pdf	08/09/2019 21:21:11	AMANDA JULIANE FINARDI	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	projeto.pdf	03/07/2017 22:39:32	AMANDA JULIANE FINARDI	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TermodeCompromisso.pdf	03/07/2017 22:36:53	AMANDA JULIANE FINARDI	Aceito
Folha de Rosto	Folhaderosto.pdf	03/07/2017 22:36:10	AMANDA JULIANE FINARDI	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

BAURU, 19 de Setembro de 2019

Assinado por:
ANA ELISA FUSARO
(Coordenador(a))

Endereço: Rod Comte João Ribeiro de Barros Km 225/226
Bairro: Caixa Postal 3021 **CEP:** 17.034-971
UF: SP **Município:** BAURU
Telefone: (14)3103-5855 **Fax:** (14)3103-5963 **E-mail:** etica@ils.br

10.4 Anexo D-Ficha de Entrevista para Coleta de Dados Clínicos e Socio Demográficos no Município de Rondonópolis no período de 2007-210.

Nº Identificação indivíduo

(Etiqueta)

Nº Prontuário caso _____

POPULAÇÃO ESTUDADA 1. Caso

2. Contato

3. Controle

4. Recidiva

5. Caso retrospectivo

☐

**FORMULÁRIO I
DADOS CADASTRAIS**

Unidade de Saúde: _____

1.Nome completo: _____

2.R.G.: _____ 888888. Não se aplica

3. Idade no momento do diagnóstico (anos): _____ 888. Não se aplica 999. Ignorado

4. Data nascimento (dd/mm/aaaa): ____/____/____

5. Tem nome da Mãe: 1. sim 2.não 66. não consta

☐

6. Qual nome da Mãe: _____

7. Tem nome do Pai: 1. sim 2.não 66. não consta

☐

8. Qual nome do Pai: _____

Versão_14_06_2010_1

9. Logradouro (Rua, Avenida, Travessa, Praça, Rodovia): _____	
10. Endereço: _____	
11. Número: _____	
12. Complemento (Quadra, Lote, Apto, Fundos): _____	
13. Bairro: _____	
14. Cidade: _____	
15. Estado: _____	
16. CEP: _____ - _____	
17. Ponto de referência: _____	88 Não se aplica
18. Telefone residencial: (____) _____ - _____	88 Não se aplica
19. Celular: (____) _____ - _____	88 Não se aplica
20. Profissão: _____	88 Não se aplica
21. Código Profissão: (utilizar código CBO) _____ (preenchimento posterior)	
22. ID Cluster	1. Rondonópolis 2. Igarapé- Açu 3. Colônia do Prata ☐
23. Sexo	1. Masculino 2. Feminino 9. Ignorado ☐
24. Tipo de pele	1. Branco 2. Negro 3. Amarelo 4. Pardo 5. Indígena 9. Ignorado ☐
25. Situação civil	1. Solteiro 2. Casado 3. Separado 4. Divorciado 5. Viúvo 6. União Consensual 9. Ignorado ☐

Versão_14_06_2010_1

Nº Identificação indivíduo

(Etiqueta)

Nº Prontuário _____

FORMULÁRIO II – **ENTREVISTA CASO NOVO** de Hanseníase

1. Data (entrevista): ____ / ____ / ____				
2. Há quanto tempo mora neste endereço: Anos: ____ Meses: ____ 88. Não se aplica				
3. Nos últimos 10 anos já morou em outro endereço que não o atual?				
1. Sim 2. Não 88. Não se aplica 99. Não sabe informar				
4. Em Alta Floresta?				
1. Sim 2. Não 88. Não se aplica 99. Não sabe informar				
4.1 Anos: ____		Bairro 1: _____		
4.2 Anos: ____		Bairro 2: _____		
5. Em outra cidade?				
1. Sim 2. Não 88. Não se aplica 99. Não sabe informar				
5.1 Anos: ____		Cidade 1: _____	Estado: _____	
5.2 Anos: ____		Cidade 2: _____	Estado: _____	
6. Qual o curso mais elevado que o(a) senhor(a) concluiu?				
1. Alfabetização	6. Universidade concluída			
2. Fundamental incompleto	7. Pós-graduação concluída			
3. Fundamental completo (8ª série concluída)	8. Analfabeto			
4. Ensino Médio incompleto	88. Não se aplica			
5. Ensino Médio completo	99. Não sabe informar			
7. Qual sua situação trabalhista no momento?				
7.1. Desempregado	1. Sim	2. Não	88. Não se aplica 99. Não sabe informar	
7.2. Empregado	1. Sim	2. Não	88. Não se aplica 99. Não sabe informar	
7.3. Autônomo	1. Sim	2. Não	88. Não se aplica 99. Não sabe informar	
7.4. Afastado/Licença Saúde	1. Sim	2. Não	88. Não se aplica 99. Não sabe informar	
7.5. Estudante	1. Sim	2. Não	88. Não se aplica 99. Não sabe informar	
7.6. Empregador	1. Sim	2. Não	88. Não se aplica 99. Não sabe informar	
7.7. Aposentado/Pensionista	1. Sim	2. Não	88. Não se aplica 99. Não sabe informar	
7.8. Outros	1. Sim	2. Não	88. Não se aplica 99. Não sabe informar	
Especificar: _____				

Versão_14_06_2010_1

8. A renda familiar é aproximadamente:			
1. Menos que um salário mínimo	4. De 4 a 6 salários (inclusive)		
2. De 1 a 2 salários (inclusive)	5. Mais que 6 salários		
3. De 2 a 4 salários (inclusive)	6. Não tem renda		
99. Não sabe informar			
9. Qual a situação do local onde você mora?			
1. Alugado	4. Sem teto		
2. Casa própria	5. Cedida		
3. Abrigo	99. Não sabe informar		
10. Sua residência tem água encanada:			
1. Sim	2. Não	99. Não sabe informar	
11. O esgoto da sua casa é tipo:			
1. Fossa	2. Céu aberto	3. Rede pública	
99. Não sabe informar			
12. A casa do(a) senhor(a) tem quantos cômodos (considerar apenas quarto e sala):			
88. Não se aplica			
99. Não sabe informar			
13. Na sua residência alguém teve ou tem a mesma doença que o (a) senhor(a)?			
1. Sim	2. Não	99. Não sabe informar	
13.1 Quando foi diagnosticado e tratado?			
Ano ____ ____ ____ ____ 8888. Não se aplica 9999. Não sabe informar			
13.2 Fez o tratamento completo?			
1. Sim	2. Não	88. Não se aplica	
99. Não sabe informar			
13.3 E qual o esquema terapêutico?			
1. PQT/PB	2. PQT/MB	88. Não se aplica	
3. Outros Especificar _____			
14. Nos últimos 10 anos conviveu com alguém fora da sua casa com a mesma doença?			
1. Sim	2. Não	99. Não sabe informar	
14.1	1. Filho(a)		Legenda 1. Sim 2. Não 88. Não se aplica 99. Não sabe informar
	2. Esposo (a)		
	3. Irmão (ã)		
	4. Avô (ó)		
	5. Tio(a)		
	6. Pai		
	7. Mãe		
	8. Cunhado(a)		
	9. Outro		
Outro: especificar: _____			
Versão_14_06_2010_1			

ENTREVISTA – CASO DE HANSENÍASE - DADOS CLÍNICOS

15. Tem outra doença?				
1. Sim 2. Não 99. Não sabe informar				
15.1 Qual?				
1. Diabetes	1. Sim	2. Não	88. Não se aplica	
2. Reumáticas	1. Sim	2. Não	88. Não se aplica	
3. Cardiovasculares	1. Sim	2. Não	88. Não se aplica	
4. Gastrointestinais	1. Sim	2. Não	88. Não se aplica	
5. Outras	1. Sim	2. Não	88. Não se aplica	
Especificar _____				
Especificar _____				
16. Há quanto tempo notou o aparecimento dos primeiros sinais ou sintomas (manchas, caroços, dormência, obstrução nasal)?				
Anos _____ Meses _____ 99. Não sabe informar				
17. Morfologia das lesões:				
1. Manchas hipocrômicas (lesões não elevadas esbranquiçadas)				
1. Sim 2. Não				
2. Áreas referidas hipo/anestésicas (excluir palmas, plantas e olhos)				
1. Sim 2. Não				
3. Placas (lesões planas com tamanho igual ou maior que 1cm)				
1. Sim 2. Não				
4. Pápulas (pequenas elevações superficiais medindo até 0,9cm)				
1. Sim 2. Não				
5. Nódulos (lesões palpáveis em profundidade de tamanho igual ou maior que 1cm)				
1. Sim 2. Não				
6. Infiltração Difusa (reservado só para casos na faixa virchowiana)				
1. Sim 2. Não				
7. Espessamento neural				
1. Sim 2. Não				
8. Obstrução nasal				
1. Sim 2. Não				
18. Número de lesões de pele				
1. Uma 3. Três 5. Cinco				
2. Duas 4. Quatro 6. Mais que cinco 7. Infiltrações				
19. Delimitação das lesões (ver os bordos das lesões visíveis e assinalar)				
1. Bem delimitadas 2. Mal delimitadas 3. Bem e mal delimitadas 88. Não se aplica				

Versão_14_06_2010_1

ENTREVISTA – CASO DE HANSENÍASE - DADOS CLÍNICOS

20. Localização das lesões/infiltração:				
20.1 Cabeça/Pescoço	1. Sim	2. Não		
20.2 Tronco	1. Sim	2. Não		
20.3 Difusas	1. Sim	2. Não		
20.4 Membros: MSE	1. Sim	2. Não		
MSD	1. Sim	2. Não		
MIE	1. Sim	2. Não		
MID	1. Sim	2. Não		
21. Modo de aparecimento da lesão inicial:				
1. Abrupto (hs ou alguns dias)		2. Insidioso (semanas, meses ou anos)		
99. Não sabe informar				
22. Classificação Clínica Ridley-Joppling:				
1. MHI	3. MHDT	5. MHDV	7. Neural Puro	
2. MHT	4. MHDD	6. MHV	77. Não realizado	
23. Classificação Clínica Madri:				
1. MHI	2. MHT	3. MHD	4. MHV	77 . Não realizado
24. Classificação Clínica Operacional:				
1. PB	2. MB	77. Não realizado		
25. Está em reação:				
1. Tipo I	3. Não especificada			
2. Tipo II	4. Tipo I e Tipo II		88. Não se aplica	
26. Como é a reação?				
1. Febre	1. Sim	2. Não	88. Não se aplica	
2. Dor nas lesões	1. Sim	2. Não	88. Não se aplica	
3. Neurite	1. Sim	2. Não	88. Não se aplica	
4. Comprometimento Ocular/Visceral	1. Sim	2. Não	88. Não se aplica	
5. Placas Eritematosas	1. Sim	2. Não	88. Não se aplica	
6. Edema de mãos e pés	1. Sim	2. Não	88. Não se aplica	
7. Artrite	1. Sim	2. Não	88. Não se aplica	
8. Nódulos	1. Sim	2. Não	88. Não se aplica	

Versão_14_06_2010_1

27. Tratamento para MH ?					
1. PQT/PB					
2. PQT/MB					
3. Outros Especificar _____					
28. Grau de incapacidade no diagnóstico					
0. Grau Zero	1. Grau 1	2. Grau 2	77. Não realizado		
28.1 Grau de incapacidades em cada um dos locais abaixo especificados:					
1. Olho Direito	0. Grau Zero	1. Grau 1	2. Grau 2	77. não realizado	
2. Olho Esquerdo	0. Grau Zero	1. Grau 1	2. Grau 2	77. não realizado	
3. Mão direita	0. Grau Zero	1. Grau 1	2. Grau 2	77. não realizado	
4. Mão esquerda	0. Grau Zero	1. Grau 1	2. Grau 2	77. não realizado	
5. Pé direito	0. Grau Zero	1. Grau 1	2. Grau 2	77. não realizado	
6. Pé esquerdo	0. Grau Zero	1. Grau 1	2. Grau 2	77. não realizado	

MATERIAL COLETADO			
1. Mitsuda	1. Sim	2. Não	
2. Swab nasal	1. Sim	2. Não	
3. Sorologia	1. Sim	2. Não	
4. Sangue com EDTA	1. Sim	2. Não	
5. Biopsia em formol	1. Sim	2. Não	
6. Biopsia em RNA later	1. Sim	2. Não	
7. Baciloscopia	1. Sim	2. Não	

N. Identificação do Caso _____ N. identificação indivíduo: _____

FORMULÁRIO III - ENTREVISTA

CONTATO de Hanseníase

1. Data (entrevista): ____ / ____ / ____ **N. Prontuário:** _____

2. Nome do caso: _____

3. Grau de parentesco com o caso índice:

1. Filho (a)	4. Avô (ó)	7. Mãe	
2. Esposo (a)	5. Tio (a)	8. Cunhado (a)	
3. Irmão (ã)	6. Pai		
9. Outro Especificar: _____			

4. Há quanto tempo mora neste endereço: Anos: _____ Meses: _____

5. Quantas pessoas moram no seu endereço atual? _____

6. Nos últimos 10 anos conviveu com alguém fora da sua residência com a mesma doença?

1. Sim 2. Não 99. Não sabe informar

7. Já morou com outras pessoas com esta doença?

1. Sim 2. Não 88. Não se aplica 99. Não sabe informar

8. Há quanto tempo mora ou morou com paciente com hanseníase ?

Ano(s): _____ Meses: _____ 88. Não se aplica 99. Não sabe informar

9. Já teve hanseníase no passado?

1. Sim 2. Não

9.1 Fez o tratamento completo?

1. Sim 2. Não 88. Não se aplica 99. Não sabe informar

9.2 Qual o esquema terapêutico

1. PQT/PB 2. PQT/MB 3. Outros Especificar: _____

88. Não se aplica 99. Não sabe informar

10. Qual o curso mais elevado que o(a) senhor(a) concluiu.

1. Alfabetização

6. Universidade concluída

2. Fundamental incompleto

7. Pós-graduação concluída

3. Fundamental completo (8º série concluída)

8. Analfabeto

4. Ensino Médio incompleto

88. Não se aplica

5. Ensino Médio completo

99. Não sabe informar

11. Qual sua situação trabalhista no momento?

1. Desempregado

1. Sim

2. Não

88. Não se aplica

99. Não sabe informar

2. Empregado

1. Sim

2. Não

88. Não se aplica

99. Não sabe informar

3. Autônomo

1. Sim

2. Não

88. Não se aplica

99. Não sabe informar

4. Afastado/Licença Saúde

1. Sim

2. Não

88. Não se aplica

99. Não sabe informar

5. Estudante

1. Sim

2. Não

88. Não se aplica

99. Não sabe informar

6. Empregador

1. Sim

2. Não

88. Não se aplica

99. Não sabe informar

7. Aposentado/Pensionista

1. Sim

2. Não

88. Não se aplica

99. Não sabe informar

8. Outros

1. Sim

2. Não

88. Não se aplica

99. Não sabe informar

Especificar: _____

12. A renda familiar é aproximadamente:

1. Menos que um salário mínimo	4. De 4 a 6 salários (inclusive)	
2. De 1 a 2 salários (inclusive)	5. Mais que 6 salários	
3. De 2 a 4 salários (inclusive)	6. Não tem renda	
99. Não sabe informar		

13. Qual a situação do local onde você mora?		
1. Alugado	2. Casa própria	5. Cedida
3. Abrigo	4. Sem teto	99. Não sabe informar

14. Sua residência tem água encanada:		
1. Sim	2. Não	99. Não sabe informar

15. O esgoto da sua casa é tipo:		
1. Fossa	2. Céu aberto	3. Rede pública
99. Não sabe informar		

16. A casa do(a) senhor(a) tem quantos cômodos (considerar apenas quarto e sala) :		
88. Não se aplica	99. Não sabe informar	

MATERIAL COLETADO			
1. Mitsuda	1. Sim	2. Não	
2. Swab nasal	1. Sim	2. Não	
3. Sorologia	1. Sim	2. Não	
4. Sangue com EDTA	1. Sim	2. Não	