

EFETIVIDADE DO BCG-ID EM COMUNICANTES DE PACIENTES COM AS  
FORMAS MULTIBACILARES DA HANSENÍASE

**Nádia Cristina Düpre**

TESE SUBMETIDA AO CURSO DE PÓS-GRADUAÇÃO DA ESCOLA NACIONAL  
DE SAÚDE PÚBLICA COMO PARTE DOS REQUISITOS NECESSÁRIOS À  
OBTENÇÃO DO GRAU DE MESTRE EM SAÚDE PÚBLICA

ORIENTADOR: DR. CLÁUDIO JOSÉ STRUCHINER

CO-ORIENTADOR: DRA. EUZENIR NUNES SARNO

Aprovada por:

Prof. \_\_\_\_\_

Prof. \_\_\_\_\_

Prof. \_\_\_\_\_

Rio de Janeiro, RJ  
DEZEMBRO DE 1998

DÜPPRE, Nádía Cristina

Efetividade do BCG-ID em Comunicantes de Pacientes  
com as Formas Multibacilares da Hanseníase.

Rio de Janeiro, FIOCRUZ, ENSP, Escola Nacional de Saúde  
Pública, 1998.

XI, 95 f

Tese: Mestre em Saúde Pública

1. Hanseníase      2. Comunicantes      3. BCG      4. Detecção

I. Escola Nacional de Saúde Pública

II. Título

É preciso dirigir a própria vida. É preciso partir novamente  
do zero, isto é, do nada, a cada minuto da vida.

Não se deve afundar.

Todos os valores podem ser invertidos, porque muda-se a  
cada minuto e o que convinha há um instante atrás,  
agora não convém mais.

**Saint Germain**

Para minhas paixões que sempre estiveram presentes em  
todo o decorrer deste trabalho, participando de  
todas as vitórias e dificuldades. Presentes de Deus  
reservados para esta minha vida.

**Corrêa, Anna Carolina e Julia.**

## **Agradecimentos:**

Aos Mestres divinos que encheram de luz meus caminhos e  
sempre harmonizaram todos os passos de minha  
vida.

À Dra. Maria Terezinha Breda Carvalho, quem me ensinou o valor da  
solidariedade,. sem a qual não poderia ter chegado onde cheguei. Que a luz dos  
Mestres sempre  
estejam presentes em sua vida.  
Por onde eu andar, seja em que caminho estiver, jamais me esquecerei da força  
Que sua presença representou em minha vida.

À Dra. Euzenir Nunes Sarno por ter acreditado em mim, pelo seu constante  
exemplo, estímulo e confiança.

Muito especialmente, com o carinho que jamais terei como retribuir, com todo o  
amor que se tem quando se respeita e se ama. Para todos os meus amigos do  
Ambulatório Souza Araújo: José Augusto da Costa Nery, Rita Maria Oliveira  
Pereira, Denise Moura, Maria das Graças Fernandes, Anna Maria Sales, Emanuel  
Rangel e Maria Helena Nunes . Sem a colaboração, o encorajamento, a paciência  
e o carinho transmitidos, este trabalho não poderia existir.

Ao Dr. Cláudio José Struchiner, por ter me dado a oportunidade  
de começar a aprender, pela sua paciência e incentivo.

Ao Dr. Luiz Camacho e à Dra. Angela Jourdan, por estarem sempre presentes  
quando solicitados, muito obrigada pelo carinho, incentivo e apoio técnico.

À Dra Vera Andrade que numa tarde apareceu em meu caminho,  
parecendo ser fruto de mais um desses acasos da vida.

Mal sabíamos que em um futuro bem próximo, eu,  
através de seu interesse, iria poder trilhar pelo  
caminho que sempre busquei.

Hoje é bonito observar como é grande a força que as coisas têm quando precisam  
acontecer. Obrigada por ter sido um instrumento dessa força.

Ao Dr. Haroldo Matos por todo carinho, orientação e estímulo  
em todo o decorrer deste trabalho.

À Maria Fernanda Sardella Alvim, que no início da minha jornada na hanseníase,  
foi a primeira a despertar em mim o interesse e o gosto pela pesquisa.  
Muito obrigada pela amizade, pelo carinho e pela presença constante  
principalmente no início deste trabalho.

À Dra. Maria Eugenia Noviski Gallo cujo comportamento ético  
sempre foi para mim um exemplo.

À todos os colegas do Laboratório de Hanseníase da Fiocruz,  
pela colaboração e apoio técnico.

Ao Dr. Paulo Chagasteles Sabroza, a quem tanto admiro pelo seu saber e  
competência e a toda a equipe do departamento de Grandes Endemias, da Escola  
Nacional de Saúde Pública.

## Lista de Siglas e Abreviaturas

ANOVA	Análise de Variância
BCG	Bacilo Calmette e Guérin
BCG-ID	Bacilo Calmette e Guérin intradérmico
BB	Borderline Borderline
BL	Borderline Lepromatoso
BT	Borderline Tuberculóide
ELISA	Ensaio imunoenzimático
EV	Efetividade Vacinal
HI	Hanseníase Indeterminada
HNI	Hanseníase Nodular Infantil
HIV	Virus de Imunodeficiência Humana
IC	Intervalo de Confiança
LL	Lepromatoso Lepromatoso
LTT	Teste de Transformação de Linfócitos
MB	Multibacilar
<i>M.bovis</i>	<i>Mycobacterium bovis</i>
<i>M.leprae</i>	<i>Mycobacterium leprae</i>
<i>M.vaccae</i>	<i>Mycobacterium vaccae</i>
MLSA	Antígeno Solúvel do <i>M.leprae</i>
<i>M.avium intracelulare</i>	<i>Mycobacterium avium intracelulare</i>
OMS	Organização Mundial da Saúde
PB	Paucibacilar
PPD	Derivado Proteico Purificado
PQT	Poliquimioterapia
PGLI	Glicolípido – Fenólico I
RR	Risco Relativo
RR	Razão de Risco
TT	Tuberculóide Tuberculóide
WHO	World Health Organization

## Lista de Tabelas, Gráficos e Figuras

- Tabela 1 Características das famílias incluídas no estudo
- Tabela 2 Distribuição dos comunicantes por grupo etário, sexo, tipo de convivência e tipo de parentesco com o caso índice.
- Tabela 3 Distribuição dos comunicantes de acordo com status sócio-econômico do caso índice
- Tabela 4 Parâmetros quantitativos de exposição ao *M.leprae* dos comunicantes
- Tabela 5 Testes cutâneos nos comunicantes estudados
- Tabela 6 Média de idade e tempo de convivência com o caso índice entre os comunicantes vacinados e não vacinados com BCG-ID
- Tabela 7 Risco de adoecer estimado pelo modelo de Poisson, entre os casos co-prevalentes e casos incidentes segundo sexo, idade e parentesco com o caso índice independente do status vacinal.
- Tabela 8 Risco de adoecer estimado pelo modelo de Poisson, entre os casos co-prevalentes e casos incidentes segundo nº de doentes MB na família, IB do caso-índice e tipo de convivência com o caso índice, independente do status vacinal.
- Tabela 9 Taxa de adoecimento estimado pelo modelo de Poisson, entre todos os comunicantes segundo sexo, idade e parentesco com o caso índice independente do status vacinal, nos dois prováveis tempos de infectividade do caso índice.



- Tabela 10 Risco de adoecer estimado pelo modelo de Poisson, entre todos os comunicantes segundo nº de doentes MB na família, IB do caso índice, e tipo de convivência com o caso índice, independente do status vacinal, nos dois prováveis tempos de infectividade do caso índice
- Tabela 11 Taxa de adoecimento estimado pelo modelo de Poisson, entre os participantes do estudo, segundo a presença ou ausência de cicatriz de BCG-ID
- Tabela 12 Percentual de perdas ocorridas no estudo, durante os 5 anos de seguimento, segundo status vacinal e grupo etário
- Tabela 13 Efetividade da vacina BCG-ID contra a hanseníase entre os comunicantes, segundo as formas clínicas e classificação baciloscópica
- Tabela 14 Efetividade da vacina BCG-ID sem ajustamento, considerando a população total de comunicantes, 5% de falso positivo e 10% de falso negativo
- Tabela 15 Estimação da razão de risco através da análise estratificada para detectar possíveis fatores de confundimento e interação segundo os fatores relacionados aos casos índices
- Tabela 16 Estimação da razão de risco através da análise estratificada para detectar possíveis fatores de confundimento e interação segundo os fatores relacionados aos comunicantes
- Tabela 17 Estimação da razão de risco através da análise estratificada segundo a reatividade aos testes cutâneos

- Tabela 18 Razões de riscos brutas para Efetividade do BCG-ID na hanseníase de acordo com modelo de regressão de Poisson nos dois prováveis tempos de infectividade do caso índice, com respectivos intervalos de 95% de confiança e valores de p para os coeficientes estimados
- Tabela 19 Razões de riscos ajustadas para Efetividade do BCG-ID na hanseníase de acordo com modelo de regressão de Poisson nos dois prováveis tempos de infectividade do caso índice, com respectivos intervalos de 95% de confiança e valores de p para os coeficientes estimados
- Tabela 20 Razões de riscos ajustadas para Efetividade do BCG-ID na hanseníase de acordo com modelo de regressão de Poisson nos dois prováveis tempos de infectividade do caso índice, com respectivos intervalos de 95% de confiança e valores de p para os coeficientes estimados
- Tabela 21 Razões de riscos após stepwise para avaliar a Efetividade do BCG-ID na hanseníase de acordo com modelo de regressão de Poisson nos dois prováveis tempos de infectividade do caso índice, com respectivos intervalos de 95% de confiança e valores de p para os coeficientes estimados
- Tabela 22 Efetividade do BCG-ID na hanseníase de acordo com modelo de regressão de Poisson nos dois prováveis tempos de infectividade do caso índice
- Figura 1 O curso da doença após a infecção pelo *M. leprae*
- Gráfico 1 Distribuição dos comunicantes segundo grupo etário, tempo de convivência com o caso índice e status vacinal
- Gráfico 2 Taxa de adoecimento entre os co-prevalentes e total de casos com a inclusão e a exclusão da forma clínica HNI

Gráfico 3 Densidade de incidência nos 5 anos da coorte por 100 pessoas/ano

## RESUMO

O presente estudo foi realizado com a finalidade de avaliar o papel protetor do BCG-ID, recebido nos primeiros anos de vida na proteção contra a hanseníase. Foram incluídos 620 comunicantes de pacientes com as formas multibacilares da hanseníase e acompanhados por um período de 5 anos. Os comunicantes foram recrutados no período de junho de 1987 a dezembro de 1992. Desses, 468 apresentavam cicatriz de BCG e 152 não apresentavam cicatriz de BCG. A faixa etária variou de 0 a 28 anos e 72 (11,6%) dos contatos estavam doentes ou adoeceram em algum momento do acompanhamento. O percentual de adoecimento foi de 8,33% (39) com cicatriz de BCG e 21,7% (33) sem cicatriz vacinal. Entre aqueles com cicatriz de BCG, 35 (7,5%) foram classificados como PB e 4 (0,85%) foram classificados MB. Para aqueles sem cicatriz de BCG, 24 (15,8%) foram PB e 9 (5,9%) foram MB. A proteção conferida pelo BCG para as formas multibacilares (BB/BL/LL) foi de 86% e de 53% para as formas paucibacilares (TT/BT/Hi/NI). Entre as 59 contatos que adoeceram apresentando a forma paucibacilar 12 (20%) tinham idade entre 0 a 9 anos e desenvolveram a forma Nodular Infantil (NI) e desses 10 (83,3%) apresentaram cura espontânea, sugerindo que o BCG pode polarizar para a forma tuberculóide, crianças submetidas precocemente à infecção pelo *M.leprae*. A taxa de adoecimento considerando-se somente os casos co-prevalentes, foi 2 vezes maior nos pacientes sem cicatriz de BCG enquanto que, entre os casos incidentes esta taxa foi 7 vezes maior nos contatos sem cicatriz de BCG. Considerando todos os 72 contatos que adoeceram, a taxa de adoecimento foi 3 vezes maior para aqueles sem cicatriz de BCG quando comparados àqueles com cicatriz vacinal. Os casos incidentes se concentraram no primeiro ano após o diagnóstico do caso índice, sendo praticamente ausente após o quarto ano de seguimento. O risco de adoecer variou com a carga bacilar do caso índice, número de pessoas por cômodo da casa, mais de um doente multibacilar na família e tipo de convivência intradomiciliar com o caso índice. A proteção conferida pelo BCG variou de acordo com a faixa etária do contato, sendo de 55% para aqueles com idade de 0 a 9 anos, de 91% para 10 a 18 anos e nenhuma para aqueles com 19 a 28 anos, sugerindo um decréscimo no efeito protetor do BCG-ID e provável influência da idade em que o contato recebeu a vacina.

## ABSTRACT

The present study aimed to assess the role of the BCG-ID as a protector, received in the first years of life as a protection against leprosy. A total of 620 contacts of patients with the multibacillary forms of leprosy have been included and followed for period of five years. Such contacts were recruited from June 1987 to December 1992. These, 468 presented BCG scars and 152 did not present BCG scars. The age group varied from 0 to 28 years old and 72 (11.6%) of the contacts were sick or got sick sometime during the follow-up. The percentage of sickening was of 8.33% (39) with BCG scars and 21.7% (33) without vaccinal scars. Among those with BCG scars 35 (7.5%) were classified as PB and 4 (0.85%) were classified as MB. For those without BCG scars, 24 (15.8%) were PB and 9 (5.9%) were MB. Thus, the protection given by the BCG to the multibacillary forms (BB/BL/LL) was of 86% and of 53% to the paucibacillary forms (TT/BT/Hi/INL). It was observed that among the 59 contacts who got sick presenting the paucibacillary form 12 (20%) were between 0 and 9 years old and developed the Infantum Nodular Leprosy (INL) form and out of these 10 (83.3%) presented spontaneous healing, suggesting that the BCG may polarize to the tuberculoid form, children that were early submitted to infection by the *M.leprae*. The sickening rate considering only the co-prevailing cases, was twice higher in those patient who did not present the BCG scar whereas, among the incident cases this rate was 7 times higher in the contacts without BCG scars. Considering all the 72 contacts who got sick, the sickening rate was 3 times higher for those without the BCG scars than when compared to those with the vaccinal scar. Another finding of this study was that the incident cases concentrated themselves in a meaningful way in the first year after the diagnosis of the rate case, being practically absent after the fourth year of follow-up, suggesting that the main source of infection in these contacts concentrated itself in the family environment. The risk of getting sick varied with the bacillus load of the rate case, number of people per room in the house, more than one multibacillary patient in the family and the kind of introdomicile living with the rate case. The protection given by the BCG varied according to the age group of the contact, being 55% for those with age from 0 to 9 years old, of 91% for 10 to 18 years old and none for those of 19 to 28 years old, suggesting a decrease in the protector effect of the BCG-ID and a probable influence of the age in which the contact received the vaccine.

## ÍNDICE

Lista de Siglas e Abreviaturas -----	iii
Lista de Tabelas -----	iv
Resumo -----	viii
Abstracts -----	ix
Índice -----	x
I - INTRODUÇÃO -----	2
I.1- Modo de Transmissão -----	4
I.2- Reservatório -----	5
I.3 –Hospedeiro Suscetível -----	6
I.4 –Fatores que favorecem a transmissão -----	8
I.5 –Identificação dos Indivíduos infectados -----	11
I.6 –Redução da Infecção -----	13
I.7 - Quimioprofilaxia (Terapia Preventiva) -----	14
I.8 - Imunoprofilaxia -----	14
8.1 - A vacina BCG -----	15
8.2 - Utilização de outras vacinas -----	20
II - JUSTIFICATIVA -----	22
III - OBJETIVOS DO ESTUDO -----	24
IV - METODOLOGIA -----	26
IV. 1 - Desenho do estudo -----	28
1.1 - Exposição -----	29
1.2 - Cicatriz vacinal -----	29
1.3 - Critérios de seleção -----	31
IV.2 - Efeito de Interesse -----	31
IV.3 - Definição de doença -----	33
IV.4 - Testes cutâneos -----	34
IV.5 - Coleta de dados -----	34
IV.6 - Intervalo entre exposição e efeito -----	35
IV.7 - Termos utilizados -----	36
IV.8 - Definição das variáveis -----	36
IV.9 - Tamanho da amostra -----	38
IV.10-Análise estatística -----	39

V- RESULTADOS	-----43
VI- DISCUSSÃO	-----70
VII – CONSIDERAÇÕES FINAIS	-----82
VII - REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	-----85





## **INTRODUÇÃO**

## I. INTRODUÇÃO

É difícil estimar o número de casos de hanseníase no mundo, no início de 1998 esse número era estimado em 828.803, enquanto que em 1996 era de 1.260.000 sendo que, a maioria deles concentrada principalmente no sudeste Asiático, África e Américas.

A taxa mundial de prevalência da hanseníase em 1998 foi de 1,39 por 10.000 habitantes. Os 16 países endêmicos que representavam 92% dos casos do mundo apresentavam taxa de 3,9 por 10.000 habitantes, ou seja, quatro vezes maior que a esperada (WHO, 1998).

No Brasil, em 1997, foram detectados 44.435 novos casos de hanseníase, com um coeficiente de detecção de 2,78 / 10.000 habitantes, considerada muito alta segundo parâmetro nacional. A taxa de prevalência passou de 16,4 / 10.000 habitantes em 1985 para 5,51 / 10 habitantes em 1997. A redução de 1985 para 1997 foi de 64% (Ministério da Saúde, 1998).

O número de casos novos detectados universalmente a cada ano é aproximadamente 684.998. Entre os casos novos detectados 76% deles vivem na Índia, 10,3% são crianças abaixo de 15 anos de idade e 42% são multibacilares. Aproximadamente 11,2% dos pacientes apresentam deformidades importantes já quando do diagnóstico (WHO, 1998).

No estado do Rio de Janeiro em 1997, foram detectados 3.701 casos de hanseníase, com uma taxa de detecção de 2.73 por 10.000 habitantes.

A taxa de detecção de casos novos entre crianças (menores de 15 anos) é considerada como um indicador da mudança na dinâmica da transmissão e, em todo o país no período de 1985 a 1997, foram detectados 36.882 casos novos de hanseníase neste grupo etário.

No ano de 1997 o coeficiente de detecção entre crianças foi de 0,83 por 10.000 habitantes (Ministério da Saúde, 1998).

Os pacientes ainda hoje são estigmatizados pela população porque sabidamente a hanseníase é uma doença contagiosa que pode levar a consequências como incapacidades físicas e deformidades. De um modo geral estima-se que existam entre 1,5 a 2 milhões de pessoas no mundo, irreversivelmente incapacitados devido à hanseníase, tanto no passado como no presente.

No Brasil estima-se cerca de 19.000 pacientes incapacitados pela hanseníase. Essas deformidades constituem mutilações de face e extremidades, que são os responsáveis por sérios efeitos psicológicos e sociais nesses pacientes (WHO, 1996).

Uma das estratégias do controle da hanseníase que pode modificar este quadro, é o diagnóstico precoce da doença que pode ser medido pelo percentual de deformidades entre os casos detectados. Esse percentual de deformidades produzidos pela hanseníase foi reduzido em 53% no período de 1987 a 1997 (15% em 1987 para 7% em 1997). Atualmente estima-se então que 29.540 casos com deformidades foram prevenidos, devido à intervenção que é traduzida pelo aumento do diagnóstico precoce. Caso não houvesse tal intervenção o país teria acumulado 52.986 casos com deformidades neste período. Ainda assim, em 1997, foram diagnosticados 23.356 casos novos de hanseníase com grau de incapacidade I e II. (Ministério da Saúde, 1998).

Nos últimos 10 anos, observou-se um incremento de 116% na detecção nacional de casos novos de hanseníase, mesmo assim, há indícios da existência de prevalência oculta em algumas Unidades Federadas ou bolsões populacionais nas periferias metropolitanas (Ministério da Saúde, 1997).

Os progressos obtidos no controle da hanseníase no Brasil são mensurados através dos principais indicadores epidemiológicos e operacionais utilizados para o monitoramento da eliminação. O “Plano de Reestruturação” foi adotado pelo Ministério da Saúde em 1986, simultaneamente à introdução da PQT\* Proposta pela OMS (“PQT/OMS) para todos” (Ministério da Saúde, 1998).

A introdução da PQT modificou radicalmente o perfil da hanseníase nos países endêmicos. A prevalência global estimada foi reduzida em mais de 80% nos últimos 10 anos. O grande estigma ligado à doença e à discriminação social contra os pacientes já começa a diminuir, à medida que se difunde cada vez mais a idéia de que a hanseníase agora é uma doença curável.

Em 1991 os estados membros da World Health Organization (1994), através de uma deliberação da Assembléia Mundial da Saúde, declararam sua intenção de eliminar a Hanseníase como um problema de saúde pública até o ano

---

\* Esquema terapêutico combinando os quimioterápicos Diamino Difenil Sulfona, Rifampicina utilizados em pacientes paucibacilares e associados à Clofazimina em pacientes multibacilares, em doses auto-administradas e supervisionadas

2.000. No mesmo ano, um grupo de trabalho sobre hanseníase elaborou a estratégia para a eliminação da doença.

Sabe-se que eliminação e erradicação têm um sentido bastante diferente e o termo eliminação tem sido usado para descrever uma diminuição drástica da prevalência da doença. Assim, a eliminação da hanseníase como um problema de saúde pública implicaria em reduzir a proporção de doentes na comunidade a níveis muito baixos, especificamente abaixo de um caso por 10.000 habitantes. Desta forma, existiria uma tendência da doença desaparecer, tornando-se muito pouco provável o seu ressurgimento, (Organização Mundial da Saúde 1995).

Segundo o Ministério da Saúde (1998), o Brasil vai alcançar a meta de eliminação próximo ao ano 2.000, pois considerando-se que a redução anual na taxa de prevalência é de 20 a 25%, estima-se que no ano 2.000 a taxa de prevalência de hanseníase estará ao redor de 2,7 / 10.000 habitantes. Mesmo que o Brasil não alcance a meta de eliminação até o ano 2.000, muitos estados brasileiros poderão atingi-la.

### **I.1 MODO DE TRANSMISSÃO.**

As três vias prováveis de introdução do bacilo no organismo são (pele, respiratória e digestiva), não se sabe qual seria a mais importante na hanseníase. Como o *M.leprae* não produz toxinas, para que o bacilo se introduza na pele é necessário a presença de solução de continuidade. Segundo Noordeen (1985) os pacientes lepromatosos não tratados podem eliminar grande número de bacilos através de suas úlceras, que por solução de continuidade penetram na pele de outro indivíduo. Entretanto, somente inoculações acidentais com *M.leprae* tornariam a pele uma possível porta de entrada, não existe evidências de que o bacilo possa penetrar na pele intacta. Também existe a possibilidade de inoculação por artrópodes (Dungal, 1961).

Segundo Paddley (1985), camundongos expostos a um aerosol contendo *M.leprae*, tornaram-se infectados e os bacilos permaneceram localizados nos pulmões vários meses após a infecção, embora não tivesse observado nenhuma lesão histopatológica. O autor acredita que existe cada vez mais consenso em

considerar que a via respiratória seja a mais importante na transmissão da infecção.

Segundo Pedley et al (1973) a porta principal de saída do *M.leprae* do organismo está relacionada principalmente com a mucosa do trato respiratório superior, especialmente a do nariz. Os pacientes multibacilares podem eliminar grande número de *M.leprae* pelas vias aéreas superiores, em média  $10^7$  bacilos viáveis por dia e sendo as vias aéreas superiores dos pacientes multibacilares a principal fonte de saída de bacilos para o meio ambiente, elas também são as vias de entrada mais prováveis do *M. leprae* no organismo, o que pode ser facilitado se o indivíduo que entra em contato com o bacilo apresenta pequenas lesões na mucosa nasal.

Em estudo realizado por Davey & Rees (1974), os autores compararam os índices morfológicos (viabilidade do bacilo) das secreções nasais e biópsias cutâneas dos mesmos pacientes e observaram que o índice morfológico das secreções nasais foi significativamente maior que o das lesões cutâneas. Segundo os autores, em solo úmido e à temperatura ambiente, os bacilos podem sobreviver até 46 dias e, em secreção nasal ressecada, os bacilos eliminados diariamente pela mucosa nasal de um paciente lepromatoso se mantêm viáveis por 7 dias no meio ambiente, ratificando assim, a importância das vias respiratórias no processo de transmissão da doença.

Segundo Paddley (1978), a via digestiva deve ser a menos provável via de introdução do bacilo no organismo pois, em seu estudo, o autor não observou a presença de lesões no trato digestivo ou em gânglios mesentéricos.

## **I.2. RESERVATÓRIO**

Ainda que a hanseníase seja considerada uma doença exclusivamente humana , parece estar demonstrado que algumas espécies animais podem ser consideradas, como prováveis reservatórios de *M.leprae*, chegando alguns autores a considerar a hanseníase como uma zoonose (Walsh et al, 1981).

A ocorrência de hanseníase em tatus foi constatada no Estado de Louisiana, EUA por Meyers (1980) e posteriormente em outros estados (Texas e Califórnia) porém, segundo Felice ( 1977), não foi observado nenhuma

associação de contato entre estes animais e o desenvolvimento da doença entre humanos.

Walsh (1981) encontrou em seu estudo, um chimpanzé e um mono Mangabey africano, *Dermocebus Torquatus Atys* com hanseníase e inoculou material da lesão do mono Mangabey em outros dois animais saudáveis da mesma espécie que adoeceram também.

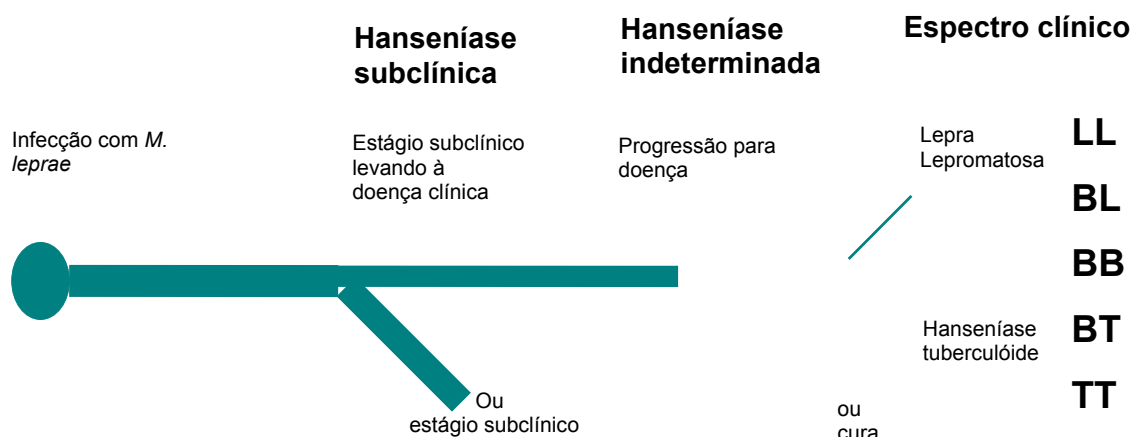
Estes achados indicam a possibilidade de que os primatas africanos, poderiam ter sido reservatório da infecção com *M.leprae* na África e que os mono Mangabey poderiam ser um modelo em potencial para o estudo da hanseníase.

Porém, segundo Fine (1996), em escala global, a fonte animal pode não ter uma contribuição importante no aparecimento de novos casos de hanseníase.

### I.3. HOSPEDEIRO SUSCETÍVEL

A relação resistência do hospedeiro e o *M.leprae* é quem vai definir o eventual desenvolvimento da doença e suas formas clínicas.

Em alguns indivíduos o *M.leprae* se multiplica pouco e é eliminado sem chegar a produzir manifestações detectáveis. Outros, desenvolvem uma forma bastante limitada da hanseníase que pode chegar à cura espontânea, na qual os macrófagos, estimulados por linfócitos imunologicamente competentes, poderiam dominar a infecção localizando e lizando os bacilos.





**Figura 1 :** O curso da doença após a infecção pelo *M. leprae*  
Harboe, M. In: Hastings, R.C. 1985. *Medicine in the Tropics. Leprosy.* Churhill Livingstone, USA.

A figura 1 demonstra o curso da doença após a infecção pelo *M. leprae*. Na hanseníase, como na maioria das doenças infecciosas somente uma parte dos indivíduos infectados pode tornar-se doente, enquanto que o restante combaterá direta ou indiretamente o agente infeccioso pelo desenvolvimento de uma imunidade efetiva e não adoecerá.

Muitos dos indivíduos infectados poderão terminar a infecção subclínica sem sintomas clínicos de hanseníase. Alguns, em menor proporção poderão evoluir para a doença, desenvolvendo, em fase inicial, a hanseníase indeterminada, aonde alguns casos poderão evoluir para a cura espontânea (sem tratamento específico para hanseníase) e outros, quando não tratados, poderão evoluir para algum espectro clínico da hanseníase dependendo de sua imunidade celular.

Assim, a proporção de hanseníase-doença entre os indivíduos expostos é baixa, o que dificulta o estudo da dinâmica de seu processo de transmissão (Noordeen 1985).

#### **I.4 FATORES QUE FAVORECEM A TRANSMISSÃO**

*Condições de vida:* Para vários autores, Doull et al (1942); Rao et al (1969); Lechat (1983); Saikawa (1981) e Andrade (1990), a ocorrência de hanseníase está ligada às condições de vida da população.

Segundo Saikawa (1981), a queda observada na incidência da doença em muitas partes do mundo está associada à melhoria das condições de vida. Em

1888 Hansen, o descobridor do bacilo da hanseníase foi aos Estados Unidos para ver se poderia encontrar a doença nos descendentes dos noruegueses que tinham emigrado da Noruega com a finalidade de evitar a segregação. Como não encontrasse nenhum caso nessas famílias, foi de opinião de que isto estava em grande parte ligado às boas condições de vida e moradia dos mesmos. Para Ponnighaus et al. (1994), uma das características interessantes da epidemiologia da hanseníase é a sua grande associação com a pobreza, pois más condições de moradia e alimentação inadequada são fatores importantes na disseminação da doença. Segundo o autor, uma superpopulação doméstica, particularmente noturna, fornece as condições ideais para a infecção, seja por gotículas, seja por contato cutâneo, ainda mais com a desnutrição reduzindo a imunidade celular. Embora até o momento não tenha sido possível separar e identificar o componente crítico do meio sócio-econômico que influencia a ocorrência de casos ”.

*Clima:* Segundo Fine (1982), os fatores climáticos parecem não ter influência na distribuição da hanseníase, ainda que na atualidade a hanseníase seja bastante frequente em regiões tropicais, ela também pode ser encontrada em regiões temperadas, mesmo reconhecendo que o clima seco dificulte sua propagação.

*Intensidade de exposição:* Este é um fator importante na determinação do risco e depende tanto do nível geral da endemia, como das condições de contato entre o indivíduo suscetível e a fonte de infecção (Fine, 1982).

Vários autores, Rao et al (1975) e White et al (1978), reconhecem a existência de uma correlação entre a intensidade de contato e a incidência da doença. Esses autores observaram que a ocorrência de hanseníase é mais frequente em certos grupos, particularmente entre familiares. Eles discutem se esta maior frequência está relacionada ao fato destes grupos compartilharem o mesmo ambiente ou à existência de uma predisposição genética, ou mesmo a ambos.

Um estudo preliminar na Índia realizado por Cochrane (1947) refere que o risco de doença está mais relacionado com o grau de intimidade do contato do que com a relação de parentesco dos contatos com a fonte de infecção. A ocorrência da hanseníase nesses grupos tem sido observada principalmente em áreas de baixa endemicidade.



Em determinada população onde a hanseníase é endêmica, o risco de uma pessoa desenvolver a doença é maior entre os contatos de casos. Na Índia, estudo com 8 anos de acompanhamento realizado por Rao et al. (1975), mostrou que a taxa de ataque entre os contatos foi de 6,8 por 1000 pessoas-ano. Comparada com a incidência anual de 0,8 por 1000 pessoas-ano na população geral a taxa entre os contatos foi quase 10 vezes maior.

O clássico estudo prospectivo realizado por Doull et al. (1942), na população de Cebu, Filipinas, mostrou que, em pessoas expostas a qualquer tipo de hanseníase no domicílio a taxa média de incidência foi de 5,35 por 1000 pessoas-ano, seis vezes maior do que a taxa para pessoas que não foram expostas intradomiciliarmente. Quando o caso primário foi “cutâneo” (doente classificado como lepromatoso) a taxa de ataque secundário encontrada foi de 6,23 por 1000 pessoas-ano. Quando o caso primário foi “neural” (doente classificado como tuberculóide) a taxa foi de 1,60 por 1000 pessoas-ano. O risco para expostos intradomiciliarmente a casos lepromatosos foi oito vezes maior do que para pessoas não expostas, enquanto que o risco para expostos a casos tuberculóides foi duas vezes maior do que para aqueles não expostos a nenhum caso no domicílio.

Embora a hanseníase possa ocorrer em todas as idades, Fine (1982) relata que, em escala global, observa-se uma maior concentração de casos na faixa etária de 10 a 20 anos. Porém, segundo Menzel (1987), o risco específico por idade parece estar mais relacionado à oportunidade de exposição do que à idade por si só.

Para Irgens (1985), quando a prevalência de casos infecciosos em uma determinada área é alta, as pessoas têm a oportunidade precoce de se expor ao agente infeccioso. Em tal situação, a idade à infecção e a idade ao adoecer será mais jovem do que em área de baixa prevalência, onde um período mais longo será necessário para a exposição ao *M.leprae* e provável início do processo de adoecimento.

Em estudo realizado por Rao et al. (1975), os autores também enfatizam que o risco de adoecer na infância está relacionado com a idade à exposição ao agente infeccioso. Entre contatos domiciliares de pacientes de hanseníase, quando essa exposição ocorreu entre 0-4 anos de idade, o risco para aqueles menores de 15 anos foi significativamente maior do que para adultos. Os

autores não verificaram diferenças significativas das taxas de ataque secundário entre os sexos, sendo de 6,3 por 1000 pessoas-ano para mulheres, e 7,1 por 1000 pessoas-ano para homens. As diferenças observadas entre os homens e mulheres para cada tipo de hanseníase também não foram estatisticamente significante.

Em estudo realizado nas Filipinas, Doull et al (1942) observaram maiores taxas de incidência de hanseníase entre o sexo masculino na população geral e em contatos intradomiciliares quando comparados às taxas para o sexo feminino.

Para Noordeen (1975), em algumas partes do mundo os homens são afetados mais frequentemente do que as mulheres na razão 2:1, embora existam áreas onde a ocorrência da doença seja igual nos dois sexos ou até mesmo superior entre mulheres

Alguns autores, Bechelli (1936) e Prasad & Ali (1967), baseados no diagnóstico de indivíduos que adoeceram após terem sido expostos em áreas endêmicas, estimaram diferentes períodos de incubação para o aparecimento dos primeiros sinais e sintomas da doença. Para Bechelli (1936) esse período foi de 8,4 anos e para Prasad & Ali (1967) o período foi de 4 anos.

Fine (1982) e Beers (1996) também referiram diferentes períodos de incubação da doença ou seja, o período de incubação para as formas paucibacilares foi menor do que para as formas multibacilares.

## **I.5 IDENTIFICAÇÃO DOS INDIVÍDUOS INFECTADOS**

Segundo Godal (1978), tanto aqueles indivíduos que apresentaram uma das formas da hanseníase, como aqueles que conseguiram debelar a infecção, desenvolveram, em algum período do passado, a infecção subclínica. O autor cita alguns métodos utilizados para identificar aqueles indivíduos que desenvolveram a infecção subclínica pelo *Mycobacterium leprae* tais como: reação de lepromina, antígenos solúveis do *M.leprae* (MLSAs), teste de linfoproliferação (LTT) e a prova de ELISA (PGL-I).

A reação de lepromina ou teste de Mitsuda, embora seja um teste inespecífico e positivo na maioria dos adultos sadios mesmo em regiões onde a hanseníase não é endêmica. E também apesar de não poder ser usado para diagnóstico, é um teste de grande valia na classificação de um caso de hanseníase no momento em que se faz o diagnóstico.

O teste lepromínico é uma reação de hipersensibilidade tardia ao *M.leprae* ou aos seus antígenos e é um guia para a resistência do paciente. Um tipo de lepromina, conhecido como antígeno de Mitsuda (lepromina integral de Mitsuda-Wade-Hayashi), é uma suspensão autoclavada de tecido derivado de tatus infectados experimentalmente (lepromina A), a qual tem substituído a lepromina de Mitsuda derivada de tecido humano (lepromina H).

A lepromina de Mitsuda contém  $4,0 \times 10^7$  (40 milhões) de bacilos por ml . Ela foi assim chamada depois que o leprólogo japonês, em 1919, introduziu um teste cutâneo, utilizando material obtido de nódulos lepróticos. Baseado na intensidade da reação, ele classificou seus pacientes como “neuromaculares” se obtivessem uma reação positiva e como “nodulares” se esta fosse negativa. O teste de Mitsuda consiste em injetar 0,1 ml do antígeno intradermicamente na superfície de flexão do antebraço esquerdo, 2 a 3 cm da dobra anticubital.

Em algumas pessoas pode ser evidenciada uma reação precoce com 48 horas, mostrando eritema e induração. Ela é conhecida como reação de Fernandez, sendo considerada, em geral, como uma manifestação de hipersensibilidade tardia ao antígeno bacilar, em contraste com a reação de Mitsuda, com quatro semanas, que é um índice mais fiel da imunidade celular.

A reação de Fernandez lembra uma reação de Mantoux positiva (tuberculina), devendo-se identificar e medir a área de eritema e induração.

Durante muito tempo utilizou-se as provas intradérmicas como o teste de Mitsuda para detectar a infecção pelo *M.leprae*. Contudo, a baixa especificidade e sensibilidade desta prova limitaram o seu uso em estudos epidemiológicos com esta finalidade. A reação de Mitsuda tem reconhecido valor prognóstico e apresenta correlação com o espectro clínico da doença. Apesar da impossibilidade de seu uso para diagnóstico, pode ser de grande utilidade para a classificação de um caso de hanseníase (Azulay et al 1946; Bechelli & Rotberg 1959; Fernandez 1939; Jopling & Mac Dougall 1991; Souza Campos 1947).

Testes cutâneos empregando antígenos solúveis , também conhecidos como antígenos solúveis do *M.leprae* (MLSAs), têm sido preparados por diferentes protocolos, principalmente por Convit (1975) na Venezuela, e por Rees (1982) em Londres. Estes testes podem ser capazes de identificar indivíduos infectados, assim como, refletir a sua resposta imune à infecção.

Estes testes cutâneos foram utilizados no monitoramento do estudo de imunoprofilaxia com vacina combinada BCG/*M.leprae* na Venezuela por Convit et al. (1992), e em estudos epidemiológicos no norte de Malawi por Ponnighaus et al. (1987).

O Antígeno Solúvel é hoje um instrumento válido para os estudos epidemiológicos na identificação dos grupos de risco para a hanseníase, embora isso não signifique que a resposta imune expressada por ele tenha um valor preditivo quando analisada a nível individual (Andrade 1990).

O Teste de linfoproliferação (LTT) é um instrumento importante para avaliar a resposta imune ao *M.leprae* "in vitro". Em estudo realizado por Godal & Negassi (1973), utilizando este teste, demonstrou-se uma diferença entre pessoas saudáveis que nunca tinham sido expostas ao *M.leprae* e aquelas que tinham estado em contato com pacientes por longo tempo. Os autores verificaram que a positividade ao referido teste era proporcional ao grau de exposição ao *M. leprae*, sendo que 44% dos contatos intradomiciliares saudáveis e 53% do pessoal médico que trabalhava com hanseníase apresentaram respostas positivas ao teste. Observaram também, que 24% das pessoas que anteriormente viviam em áreas não endêmicas, quando passaram a viver em áreas endêmicas tornaram-se positivas no período de 1 ano.

A prova de ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay) utilizando um antígeno obtido do *M. leprae* para medir a quantidade de anticorpos produzidos contra o glicolípido fenólico (PGL-I), tem sido também utilizada para identificar infecção subclínica. Vários inquéritos sorológicos comparando níveis de anticorpos em pacientes multibacilares e paucibacilares, em contatos de tais pacientes e em indivíduos saudáveis de áreas endêmicas e não endêmicas, têm sido realizados e seus resultados demonstram uma grande variabilidade entre si, sugerindo uma alta sensibilidade apenas para pacientes multibacilares, porém uma sensibilidade bastante diminuída para pacientes paucibacilares, comunicantes e indivíduos saudáveis. Diante da limitação do método, vários autores

(Agis et al. 1988; Foss et al. 1993; Gonzales-Abreu & Gonzales 1987; Menzel et al. 1987; Saad et al. 1991; Ulrich et al. 1991) discutem sua utilidade nos programas de controle.

## **I.6 REDUÇÃO DA INFECÇÃO**

Prevenção da Transmissão por Fontes Humanas: A prevenção da transmissão do *M.leprae* por fontes humanas pode ser feita através da identificação de pacientes, tornando-o não infeccioso através do tratamento com poliquimioterapia (PQT).

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

Na África, Habte-Marian et al. (1993), recolhendo secreções nasais de pacientes multibacilares (LL) sem tratamento prévio, imediatamente antes e durante o tratamento com 600 mg de rifampicina e 100 mg de dapsona e inoculando na pata de camundongo, observaram uma redução da capacidade infecciosa desses pacientes em um ou dois dias após o início do tratamento.

## **I.7 QUIMIOPROFILAXIA (TERAPIA PREVENTIVA)**

A administração de uma droga anti-micobacteriana a um indivíduo com risco de desenvolver a doença é um outro tipo de abordagem que está relacionado com a prevenção primária. Isto é muito usado no controle da tuberculose, assim como na prevenção de muitas outras doenças infecciosas, tais como a malária e a meningite meningocócica. Entretanto, no caso da tuberculose, a terapia preventiva é dirigida àqueles indivíduos que estão sob risco de adoecer, ou seja, forte reator à tuberculina ou soropositivos ao HIV.

Na hanseníase, com a ausência de um indicador imunológico específico de risco, aqueles indivíduos que poderiam estar indicados para serem submetidos à terapia específica são grupos ou subgrupos da população, assim como os contatos intradomiciliares Fine (1996). Embora a quimioprofilaxia com

dapsona já tenha sido utilizada em 1960 por Noorden (1982) atualmente seu uso está proscrito devido a fatores tais como: o alto custo e a oportunidade de aparecer indivíduos resistentes à sulfona.

## **I.8 IMUNOPROFILAXIA**

Embora a imunoprofilaxia seja considerada amplamente como um dos maiores objetivos da prevenção primária, na hanseníase uma vacina específica para este fim ainda não existe, devido à incapacidade de se cultivar o *Mycobacterium leprae* “in vitro”.

Assim, uma vacina que tem importante aplicação para o controle da hanseníase é o BCG, cujo uso, está diretamente ligado com a prevenção da tuberculose.

### **I.8.1 A VACINA BCG**

A vacina BCG é uma das mais antigas vacinas, tendo sido derivada pela atenuação “in vitro” do *Mycobacterium bovis* entre 1906 e 1919 e seu produto distribuído a muitos laboratórios, os quais propagaram estratos de vacinas diferenciadas. A vacinação com BCG em escala mundial foi encorajada na década de 50. Mesmo com recomendações diferenciadas quanto ao número de doses, faixa etária a ser vacinada e exigência de teste tuberculínico prévio à vacinação, vários países a adotaram como medida de saúde pública na prevenção da tuberculose nas últimas três décadas. Tais políticas distintas, conseqüentemente, produziram diferenças no comportamento da tuberculose nos países, bem como no entendimento dos mecanismos de duração e proteção conferida pela mesma (Fine et al. 1986).

O esforço para a implantação no Brasil da vacinação BCG por via intradérmica, substituindo a via oral, teve início na década de sessenta com alguns trabalhos isolados. O impulso decisivo para a aceitação desse método foi dado em 1970, pelo então Serviço Nacional de Tuberculose. Os ensaios iniciais foram realizados no Rio de Janeiro e posteriormente em outros estados.

Desde 1971 vem sendo utilizada no Brasil a vacina BCG preparada pela Fundação Atauilho de Paiva (FAP), a partir da cepa do Instituto Pasteur de Paris, recebida em 1925, hoje denominada cepa "BCG Moreau-Rio de Janeiro".

Em 1973 se implementa a vacinação BCG obrigatória por via intradérmica, cuja população alvo seria de 0 a 14 anos. Em 1976 é publicada portaria Ministerial, que dispõe sobre normas e condições para o desenvolvimento do Programa Nacional de Imunizações (Portaria nº 452/RN de 6/12/1976). No ítem referente à tuberculose, recomenda-se a vacinação com BCG intradérmico na população de 0 a 14 anos de idade, na dose de 0,05 ml para crianças menores de 3 meses, e na dose de 0,1 ml para as crianças com idade acima de 3 meses a 14 anos. A aplicação deveria ser por via intradérmica no braço direito, na altura da inserção inferior do músculo deltóide. Recomendava-se a revacinação, daqueles vacinados no primeiro ano de vida, ao entrar na escola.

Em 1982 a Portaria nº 7 de 11/10/82, dispõe que a população alvo do programa de vacinação BCG passa a ser a faixa etária de 0 (zero) a 4 (quatro) anos e, prioritariamente, os menores de 1(um) ano com dose única de 0,1 ml por via intradérmica. Revoga-se a recomendação de se revacinar, à entrada na escola, as crianças vacinadas no primeiro ano de vida.

Na hanseníase, o BCG surge, em estudo realizado em preventórios na Argentina por Fernandez (1939), quando mediante à vacinação com BCG oral em crianças lepromino-negativas, observou a conversão da lepromina em 90% delas. O autor concluiu que o BCG poderia ser eficaz na proteção para a hanseníase.

A partir de então, vários autores (Azulay 1946; Pereira & Aleixo 1954 e Rosemberg 1952) relataram que o BCG oral era capaz de induzir a viragem do teste de Mitsuda em indivíduos anteriormente negativos ao teste.

Na Venezuela, Convit (1956) estudou um grupo de indivíduos expostos ao risco de contágio ao *M. leprae*, tanto aqueles que residiam em área endêmica, como aqueles que coabitavam com casos infectantes. Esses indivíduos foram

divididos em dois grupos: vacinados e não vacinados com BCG. Após 5 anos de observação o autor relatou um coeficiente de morbidade de 5,11 por 1000 habitantes entre os vacinados e 45,7 por 1000 habitantes entre aqueles não vacinados.

Segundo o autor, o BCG demonstrou um efeito preventivo contra a hanseníase não só pela diferença observada nas taxas de morbidade entre os dois grupos, mas também, pela não observância de formas contagiosas entre os casos detectados no grupo de vacinados.

Foi somente na década de 60 que a primeira evidência experimental em favor do BCG foi publicada por Shepard (1965 e 1968) quando relatou que vacinando camundongo com BCG, observava uma proteção contra a infecção pelo *M.leprae*. Na mesma década foram realizados quatro grandes estudos para avaliar a proteção conferida pelo BCG na hanseníase. Em Karimui, Nova Guiné, Bagshawe et al (1989) realizaram um estudo em uma localidade com alta prevalência em hanseníase e baixa prevalência em tuberculose. Foram introduzidos aleatoriamente indivíduos sadios de todas as faixas etárias para receberem inoculações de BCG ou de placebo. O grupo alocado para receber BCG foi vacinado anualmente.

Taxas de incidência foram calculadas em vacinados e não vacinados a partir da ocorrência de casos novos em relação ao período de observação em pessoas-ano. Após 16 anos de acompanhamento, os resultados demonstraram 48% de proteção total oferecida pelo BCG contra a hanseníase. Não houve diferença significativa de proteção segundo sexo. Os autores observaram uma proteção maior para aqueles que foram vacinados com menos de 15 anos de idade (54%), quando comparados àqueles vacinados com mais de 15 anos (34%).

Foi observado maior efetividade do BCG para a forma borderline tuberculóide (69% ), enquanto que para as formas indeterminada e tuberculóide a efetividade foi menor ( 20 e 27% respectivamente). Em todas as faixas etárias a incidência de casos foi menor entre os vacinados com BCG do que entre os controles vacinados com placebo.

Em Burma, outro estudo iniciado em agosto de 1964, por Lwin et al (1985), com o objetivo de avaliar a proteção conferida pelo BCG contra a hanseníase em crianças não necessariamente expostas ao *M. leprae* no



domicílio, porém residentes em área altamente endêmica para a doença, contou com a participação de 26.000 crianças com idade entre 0 e 14 anos.

Após 14 anos de observação, os resultados demonstraram uma proteção global somente de 20,4%, e observaram também que essa proteção variava de acordo com a concentração da vacina. Partida mais concentrada da vacina conferiu uma proteção mais elevada de 30%. A proteção contra as formas multibacilares mostrou-se similar à proteção global. A taxa de incidência de hanseníase foi de 4.4 por 1000 habitantes entre as crianças vacinadas e de 5.5 por 1000 habitantes entre os não vacinados. Os autores concluíram que a vacina BCG forneceu apenas um modesto nível de proteção e que a mesma provavelmente não tenha contribuído de forma importante para o programa de controle da hanseníase naquele país.

Em um estudo controlado realizado em Uganda por Stanley et al (1981), foram introduzidas 19.200 crianças, cujo contato com paciente de hanseníase era conhecido e com idade até 10 anos, que não apresentavam sinais ou sintomas clínicos da doença. Essas crianças foram alocadas aleatoriamente em dois grupos: ser vacinado com BCG e não ser vacinado com BCG. Avaliações periódicas com intervalos de 2 anos foram realizadas para verificação de novos casos em ambos os grupos.

A redução percentual na incidência de hanseníase no grupo vacinado com BCG foi de 80% quando comparados ao grupo de não vacinados. Não houve proteção contra as formas “lepromatosas” da doença. O efeito protetor observado foi para as formas precoces de hanseníase tuberculóide. A idade da criança ao receber a vacina não afetou a proteção conferida pelo BCG. Os resultados encontrados não demonstraram diferenças na proteção de acordo com o tipo de hanseníase ao qual a criança foi exposta, ou seja, “lepromatosa” ou “não lepromatosa”, número de pacientes a que a mesma foi exposta, e o grau de parentesco verificado. A partir do seguimento de vacinados e não vacinados com BCG, foi possível verificar a duração da proteção. Os resultados demonstraram que a eficácia vacinal continuou durante 8 anos, embora levemente diminuída ao final do oitavo ano. Porém, o efeito protetor foi verificado em até 13 anos após a vacinação.

No sul da Índia, estudo controlado realizado por Tripathy et al. (1983), para avaliar a efetividade do BCG na tuberculose e na hanseníase, incluiu

27.000 indivíduos que foram seguidos por um período de 12,5 anos. Os autores relataram um efeito protetor de 10% contra as formas borderline da hanseníase e de 38% contra a forma indeterminada.

Em outro estudo prospectivo realizado em área endêmica de hanseníase e tuberculose em Karonga, Malawi, por Fine et al. (1986), a efetividade do BCG foi estudada simultaneamente contra a hanseníase e contra a tuberculose na mesma população e observou-se uma maior proteção para a hanseníase (50%) e nenhuma proteção para a tuberculose (0%), independentemente da idade, sexo, escolaridade ou local de residência.

Segundo (Fine 1996 ), estudos realizados em várias partes do mundo demonstraram que o BCG tem maior variação na eficácia protetora para a tuberculose (0 a 80%), do que para a hanseníase (20 a 80%). Muitas explicações para estas variações têm sido relatadas incluindo diferenças entre as concentrações do BCG e fatores genéticos das populações estudadas. Acredita-se também, que provavelmente esta variação seja atribuída em parte a efeitos imunológicos de exposição a diferentes tipos de micobactérias ambientais. A questão central é que o BCG é tão importante na prevenção tanto da tuberculose como da hanseníase. Até o momento estudos realizados para avaliar a proteção para as duas doenças demonstraram que o BCG é mais efetivo na proteção para a hanseníase do que para a tuberculose (Ponnighaus et al. 1994; Orege et al. 1993; Tripathy 1983).

Nos últimos anos, a efetividade do BCG tem sido estudada através de estudos tipo caso-controle que permite uma avaliação retrospectiva e mais rápida da efetividade vacinal. Esses estudos têm sido desenvolvido em várias partes do mundo e, um significativo efeito protetor do BCG com diferentes níveis de proteção foi observado. Em Malawi, Fine et al. (1986) relataram um efeito protetor de 50%. No Vietnã , em estudo realizado por Abel et al. (1990), a proteção foi estimada em 29% e não significativa estatisticamente. Somente para as formas borderline (BT, BB, BL) houve significância estatística com uma proteção de 52%. Em um estudo na Índia realizado por Muliyl et al. (1991), a proteção global foi de 20%. O BCG aumentou o risco para hanseníase indeterminada, enquanto que para as formas borderline ofereceu uma proteção de 61%.

Na Venezuela, Convit et al. (1993), em um estudo controlado iniciado em 1983, que incluiu 29.113 contatos de pacientes de hanseníase com idade entre 6 e 70 anos, observaram 56% de proteção total para aqueles que receberam repetidas doses de BCG apenas, e uma eficácia vacinal maior para as formas multibacilares do que para as formas paucibacilares. Os autores relatam ainda que não observaram proteção adicional para aqueles contatos que receberam a vacina combinada BCG + *M.leprae* morto.

No Brasil, em um estudo realizado em área de alta endemia por Rodrigues et al. (1992), com 62 casos novos diagnosticados entre escolares e 186 controles pareados, observou-se que a presença de cicatriz de BCG, estava negativamente associada à hanseníase indicando um risco de 5,3 para aqueles não vacinados e o efeito protetor foi de 81%. A proporção de pacientes paucibacilares que apresentavam cicatriz de BCG foi significativamente superior aos pacientes multibacilares, sugerindo também variação da proteção de acordo com diferentes formas clínicas da hanseníase. Na região metropolitana do Rio de Janeiro (Alvim 1993), em estudo realizado em contatos, cujos casos índices apresentavam as formas clínicas multi e paucibacilares da hanseníase, observou uma proteção global de 59%. Mais recentemente, em São Paulo, Lombardi et al. (1995) selecionaram 97 pacientes menores de 16 anos diagnosticados como hanseníase e 385 controles pareados por sexo, idade, local de residência e tipo de contato com o caso índice (intra ou extradomiciliar). Os autores estimaram um efeito protetor do BCG para a hanseníase em 90%.

### **1.8.2 UTILIZAÇÃO DE OUTRAS VACINAS**

Provavelmente, devido à variabilidade observada na proteção que o BCG confere contra a hanseníase, alguns pesquisadores têm demonstrado interesse em descobrir uma vacina alternativa para a imunoprofilaxia da doença.

Ultimamente tem-se dado muita atenção para a vacina que utiliza o BCG mais o *M.leprae* morto. Esta vacina foi empregada primeiramente por Convit et al. (1992) na Venezuela. Resultados preliminares dos 5 anos de seguimento de investigação demonstraram que a vacina combinada BCG/*M. leprae* não

conferiu proteção maior contra a hanseníase do que o BCG sozinho. Tais conclusões foram baseadas no acompanhamento de 29.113 contatos domiciliares e não domiciliares de pacientes de hanseníase que após testes cutâneos (antígeno solúvel do *M. leprae* e proteína purificada derivada da tuberculina) foram alocados randomicamente em dois grupos, vacinados com BCG sozinho ou vacinados com BCG mais *M. leprae* purificado.

Também foi discutida a eficácia do BCG sozinho e sua proteção para a hanseníase através de uma análise retrospectiva, comparando o número de cicatrizes de BCG em 95 casos prevalentes, detectados no início do estudo e em 64.570 contatos examinados na mesma ocasião. A prevalência foi substancialmente maior entre aqueles sem cicatriz de BCG e diminuiu na medida em que um número maior de cicatrizes foi verificada (multivacinação). A eficácia protetora associada com a presença de 1 ou mais cicatrizes de BCG foi de 58% após ajustamento por idade, tipo de contato e local de residência.

Sabe-se porém que, a produção de tal vacina apresenta problemas para ser intensificada porque a produção de *M. leprae* é limitada devido à não expansão das colônias de tatú.

Podemos relacionar ainda outras vacinas como *M. avium-intracellulare* conhecida como bacilo ICRC, isolado em 1958 por Bapat et al. (1958). Estudos utilizando modelos animais relatam que a mesma confere proteção contra a infecção com *M. leprae* em camundongos Bhide et al. (1978).

Em um estudo controlado realizado no oeste de Maharashtra (Kartikeyan et al. 1990), foram vacinados 3.000 comunicantes de pacientes de hanseníase e os autores observaram que apenas poucos indivíduos desenvolveram adenite supurativa regional, os demais não apresentavam nenhuma complicação relacionada à vacina. Uma outra vacina é a *Mycobacterium "w"*, que é uma micobactéria saprófita, cultivável e está em estudo como candidata a se tornar uma vacina utilizada na hanseníase. Estudos experimentais têm confirmado que esta micobactéria tem capacidade de estimular uma reação de hipersensibilidade celular ao *M. leprae* Fotedar et al. (1978) e Sreevatsa et al. (1988).

Estas vacinas têm a vantagem de que os bacilos nelas empregados são cultiváveis. Porém, ainda é necessário algum tempo para que se possa avaliar sua proteção.

Atualmente a vacina de BCG se apresenta como uma das alternativas possíveis na profilaxia da hanseníase, apesar de seu uso ser tema tão controverso entre os estudiosos da área.

Por serem ainda insuficientes os resultados de estudos que avaliam o uso do BCG rotineiramente, alguns autores (Rodrigues et al, 1992, Smith, 1982), enfatizam a necessidade de avaliar a efetividade do BCG nos programas de controle.

## **JUSTIFICATIVA**

## II. JUSTIFICATIVA

A temática da eficácia vacinal do BCG-ID na hanseníase foi e continua sendo objeto de vários estudos cujos resultados têm mostrado que o BCG confere um grau de proteção variável contra a hanseníase, que oscila entre 20 e 80%. Esta variabilidade na proteção tem sido atribuída a diferenças regionais das cepas de BCG utilizadas, diferentes níveis de exposição das populações, à imunidade conferida por outras micobactérias existentes nas diversas áreas à susceptibilidade genética das populações estudadas e diferenças na metodologia dos estudos. Segundo Gonzales et al. (1990) e Gray et al. (1961), em uma região endêmica para hanseníase, a população geral apresenta um significativo risco de se infectar com o *M.leprae*. Porém, esse risco é maior entre comunicantes de pacientes de hanseníase. O risco de desenvolver hanseníase clínica é grande entre comunicantes intradomiciliares e maior ainda quando o caso índice é multibacilar.

Sabe-se ainda que, os estudos já realizados até o momento para verificar a proteção conferida pelo BCG na hanseníase, por serem realizados em áreas endêmicas, permitem que tanto os indivíduos com casos índices conhecidos como os com casos índices desconhecidos sejam alocados, ocasionando assim, a introdução de indivíduos com diferentes oportunidades de exposição ao bacilo nesses estudos.

Assim, optou-se por realizar este estudo, em comunicantes de casos índices multibacilares e com índice baciloscópico positivo no momento do diagnóstico. A finalidade foi garantir que esses comunicantes em algum momento foram expostos ao *M. leprae* apresentando portanto um maior risco de desenvolver a doença, quando comparados a comunicantes de pacientes paucibacilares ou à população geral os quais, provavelmente não tiveram a mesma oportunidade de exposição ao agente infeccioso. Esse desenho de estudo nos permitiria avaliar se a vacina BCG oferece proteção para aqueles comunicantes que realmente estão sob risco de adoecer e quais os fatores que estariam atuando para favorecer o adoecimento.

## **OBJETIVOS DO ESTUDO**



### **III. OBJETIVOS DO ESTUDO**

#### **OBJETIVO GERAL**

Avaliar se a vacina BCG-ID, recebida nos primeiros anos de vida como proteção contra formas graves da tuberculose, tem um efeito protetor contra a hanseníase em contatos de casos índices com as formas clínicas multibacilares da doença.

#### **OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

1. Identificar qual a proteção conferida pelo BCG na manifestação clínica da hanseníase, em contatos de pacientes multibacilares.
2. Avaliar a proteção do BCG contra as diferentes formas clínicas da hanseníase.
3. Identificar neste grupo de contatos, quais os prováveis fatores que atuam como risco no desenvolvimento da hanseníase.

## **METODOLOGIA**

#### IV. METODOLOGIA

O local de desenvolvimento do estudo foi o Ambulatório Souza Araújo, Laboratório de Hanseníase, Departamento de Medicina Tropical da Fundação Oswaldo Cruz, Centro Nacional de Referência do Ministério da Saúde em Dermatologia Sanitária (Portaria número 861/GM de 7 de agosto de 1992). O serviço é especializado no atendimento a pacientes hansenianos e no desenvolvimento de pesquisas na área de imunologia, patologia, biologia molecular, microbiologia e clínica.

Sua demanda é proveniente de encaminhamentos realizados por quaisquer serviços de saúde (públicos ou privados), ou procura espontânea. Todos os pacientes admitidos no serviço são virgens de tratamento isto é, não foram submetidos anteriormente a tratamento específico para hanseníase.

Estes pacientes são residentes no Município do Rio de Janeiro ou, em sua maioria, no Estado do Rio de Janeiro (baixada fluminense).

O estudo atual é parte de um projeto, que começou a ser desenvolvido pelo serviço em junho de 1987, "Caracterização da população de alto risco entre os contatos domiciliares de pacientes de lepra pela produção "in vitro" do gama-interferon", coordenado pela Dra. Euzenir Nunes Sarno e financiado pela Organização Mundial da Saúde. Este projeto cobriu um período de 5 anos (junho de 1987 a junho de 1992). A partir de então, teve início o exame sistemático dos comunicantes de todos os pacientes registrados no serviço, seguindo o protocolo do projeto. Atualmente, embora já não se observe nenhum protocolo, o acompanhamento sistemático de todos os comunicantes dos pacientes registrados no serviço continua a ser efetuado.

No momento que o paciente é diagnosticado pelo médico do serviço, como tendo uma das formas clínicas da hanseníase, esse indivíduo é encaminhado a um profissional do serviço (enfermeiro ou assistente social), quando será orientado sobre a sua forma clínica, contágio, modo de transmissão e sobre a necessidade do exame de seus comunicantes. Todos os indivíduos referidos pelo paciente como vivendo no mesmo domicílio ou fora dele, porém mantendo contato (diário ou esporádico) com o mesmo, são agendados para comparecerem ao serviço. Esse agendamento para o exame dos familiares procura ser o mais próximo possível do início do tratamento do caso índice, que

ocorre após a confirmação clínica, histopatológica e bacteriológica da hanseníase. O exame dos comunicantes consiste em: orientação sobre as formas clínicas da hanseníase, período de incubação e sobre as diferentes manifestações cutâneas da doença. Logo após, os mesmos são submetidos a exame dermatoneurológico, testes cutâneos (teste de Mitsuda e PPD) e coleta de sangue.

#### **IV.1 DESENHO DO ESTUDO**

Para a avaliação da efetividade vacinal do BCG na hanseníase foi desenvolvido um estudo observacional de coorte retrospectivo, com uma população de base secundária, aonde foram selecionados os contatos cujos casos índices foram diagnosticados com hanseníase multibacilar. A introdução desses contatos no estudo foi feita em diferentes momentos ou seja, à medida que os casos índices eram diagnosticados e iniciavam seu tratamento.

O período deste estudo foi a partir de junho de 1987, quando do início do projeto, até dezembro de 1997 sendo que a introdução dos comunicantes foi de junho de 1987 a dezembro de 1992. Todos os comunicantes foram submetidos a avaliações periódicas anuais para observar a ocorrência de casos, por um período de 5 anos após a data do primeiro exame. Esse tempo de seguimento foi admitido baseando-se no tempo de incubação da hanseníase que é variável, embora seja aceito que varie entre 3 a 10 anos. Nos anos de 1993 a 1997 não foi inserido nenhum indivíduo no estudo, destinando-se esses anos ao acompanhamento daqueles admitidos até 1992.

Vale ressaltar que independente deste trabalho, o exame de comunicantes dos novos casos de hanseníase detectados no serviço continua sendo realizado sistematicamente.

Todos os comunicantes foram orientados a procurar o serviço, mesmo sem estarem agendados e mesmo após os 5 anos de seguimento, caso apresentassem algum sinal sugestivo de hanseníase.

##### **IV.1.1 EXPOSIÇÃO**

A classificação dos indivíduos em exposto e não exposto ao BCG foi baseada na presença ou ausência de cicatriz de BCG-ID, recebida nos primeiros anos de vida como proteção contra formas graves da tuberculose, devendo estar localizada na inserção inferior do deltóide direito. Foi considerado como exposto o comunicante com presença de cicatriz característica, ou seja, vacinado com BCG-ID e os não expostos foram aqueles sem a cicatriz vacinal ou seja, não vacinados com BCG-ID.

#### **IV.1.2 CICATRIZ VACINAL**

A cicatriz vacinal ocasionada pelo BCG-ID foi verificada e registrada para todos os comunicantes no momento do primeiro comparecimento ao serviço.

Com a finalidade de minimizar o viés de classificação, todos os comunicantes tiveram a averiguação da cicatriz vacinal feita pelo médico antes que se iniciasse o exame dermatológico, evitando-se assim, que fosse melhor observado somente aqueles que apresentassem os sinais da hanseníase. Um outro momento, da verificação da cicatriz vacinal, foi quando da aplicação dos testes cutâneos, realizados por enfermeira treinada pela Divisão Nacional de Pneumologia Sanitária. As informações eram cruzadas e as dúvidas sobre a presença ou ausência da cicatriz vacinal eram retiradas no momento da leitura dos testes cutâneos. Aqueles indivíduos, em que a dúvida sobre a cicatriz vacinal persistia, ou que não houvesse anotação sobre a presença ou ausência da cicatriz, foram considerados como cicatriz duvidosa ou não registradas e retirados do estudo para efeito de análise (5 indivíduos). Como nem todos os comunicantes tinham o cartão vacinal, principalmente aqueles maiores de 15 anos, para nenhum deles foi feita a averiguação do cartão vacinal, optando-se apenas pela verificação da cicatriz característica.

Todos os comunicantes deveriam ter a anotação da presença ou ausência da cicatriz vacinal em seu prontuário do serviço e ter apenas uma cicatriz vacinal ou seja, não ter recebido mais de uma dose do BCG-ID.

Quando se classificou os indivíduos em expostos e não expostos ao BCG embasados na averiguação da cicatriz vacinal, através da observação direta da presença ou ausência da cicatriz de BCG, foi necessário admitir a possibilidade de se incorrer em erro de classificação pois, segundo (Smith, 1987), estudos deste tipo devem admitir um percentual de 5% como falso negativos e 10% como falso positivos. Assim, em nosso estudo, para avaliar o efeito que este erro de classificação poderia acarretar na avaliação da efetividade vacinal assumimos que este tipo de erro teria a mesma probabilidade de ocorrer entre aqueles que desenvolveram uma das formas da hanseníase como entre aqueles que não desenvolveram.

Na análise dos dados simulou-se uma situação hipotética de 5% falso negativo (não apresentar cicatriz de BCG e ter recebido a vacina) entre aqueles considerados sem cicatriz vacinal e, de 10% de falso positivos ( não ter recebido a vacina BCG, mas qualquer outra cicatriz ser confundida com a cicatriz de BCG) entre aqueles considerados com cicatriz vacinal.

As normas de vacinação com a vacina BCG ao longo do tempo definiram subcoortes que podem influenciar na avaliação da eficácia vacinal. Tais subgrupos podem ser formados por indivíduos:

- Vacináveis até os 14 anos (podendo ter recebido BCG oral - 1972 a 1982);
- Vacináveis prioritariamente no primeiro mês de vida (podendo ter recebido ½ dose);
- Vacináveis prioritariamente no primeiro ano de vida (podendo ter recebido dose completa);
- Os revacináveis em idade escolar.

Esta subcoortes produziram um grupo heterogêneo no qual identificar estes indivíduos e controlar esta heterogeneidade, não foi possível neste estudo.

#### **IV.1.3 CRITÉRIOS DE SELEÇÃO**

Selecionou-se apenas comunicantes de casos índices com confirmação clínica, histopatológica e bacteriológica das formas multibacilares da hanseníase. Com a finalidade de garantir que todos os comunicantes admitidos no estudo tivessem tido contato com seu caso índice durante o período de infecciosidade do mesmo, selecionou-se apenas comunicantes cujos casos índices tivessem iniciado seu tratamento específico para hanseníase no máximo um ano antes do início do estudo, ou seja, a partir de junho de 1986.

#### **IV.2. EFEITO DE INTERESSE**

A informação sobre o efeito (desenvolver uma das formas clínicas da hanseníase) foi obtida através do exame médico anual dos membros da coorte, por um período de 5 anos. Após o primeiro exame, os comunicantes sadios ou seja, aqueles que ao exame médico não apresentavam evidências clínicas, bacteriológicas e neuro-motoras compatíveis com o diagnóstico de hanseníase, foram submetidos aos testes cutâneos (PPD e Mitsuda) com a finalidade de avaliar a resposta imune aos respectivos antígenos. Após a leitura do teste de Mitsuda ( 21° ou 28° dia da aplicação) foram agendados para novo comparecimento no ano seguinte e orientados a procurar o serviço, mesmo sem estarem agendados caso apresentassem algum sinal sugestivo de hanseníase.

É importante ressaltar que na época em que se desenvolveu este estudo, todos os casos índices faziam parte do projeto de pesquisa “Estudo comparativo com dois esquemas poliquimioterápico (duração fixa) em hanseníase multibacilar” sob a coordenação da Dra. Euzenir Nunes Sarno, aonde recebiam tratamento específico, com consulta mensal por um período de 2 anos. No final do tratamento, ou seja, após a suspensão da multidrogaterapia, esses pacientes tinham consulta médica anual por um período de 5 anos, totalizando 7 anos de acompanhamento. Assim, o elo serviço de saúde e família se manteve durante todo o período do estudo e caso o comunicante apresentasse uma lesão suspeita, normalmente era o caso índice quem procurava o serviço para o agendamento da consulta médica.

Aqueles que, seja no momento do primeiro exame médico ou durante o seguimento, apresentassem evidências clínicas, histopatológicas e bacteriológicas da doença, foram considerados como doentes. Os casos com lesões hipocrômicas ou qualquer outra lesão que se suspeitasse ser clinicamente hanseníase foram submetidos a exames complementares tais como: teste de sensibilidade, provas de histamina ou pilocarpina, biópsia cutânea e baciloscopia para confirmação ou não do efeito.

Todos os casos confirmados como tendo hanseníase foram submetidos à quimioterapia específica seguindo as recomendações estabelecidas pela Organização Mundial de Saúde. É importante salientar que durante todo o estudo, os comunicantes foram seguidos pelos mesmos técnicos e os mesmos critérios para a realização de todos os exames foram observados.



### IV.3. DEFINIÇÃO DE DOENÇA

Os critérios utilizados para o diagnóstico da hanseníase são aqueles utilizados pela rotina do serviço: avaliação dermato-neurológica, bacterioscopia, biópsia de pele e teste de Mitsuda.

A classificação dos casos é a recomendada pelo “WHO Study Group on Chemotherapy Leprosy for Control Programs” (1985) que classifica os doentes como multibacilares (MB) ou paucibacilares (PB):

- São incluídos como multibacilares todos os doentes classificados como borderline-borderline (BB), borderline lepromatosos (BL) e lepromatosos polares (LL) na classificação de Ridley-Jopling (1966), ou quaisquer outras formas clínicas apresentando baciloscopia positiva.
- São incluídos como paucibacilares os doentes bacterioscopicamente negativos classificados como indeterminados (I), tuberculóide polar (TT) e borderline tuberculóide (BT) na classificação de Ridley-Jopling. Qualquer caso pertencente a estas formas, porém apresentando baciloscopia positiva, será considerado como multibacilar.
- Ao lado das lesões próprias do tipo tuberculóide, a hanseníase apresenta uma variedade atinente à primeira infância que foi descrita primeiramente por Souza Campos (1937), enfatizando a natureza benigna da hanseníase tuberculóide primária que tem como característica o acometimento de crianças com idade média entre 4 e 5 anos, dificilmente acometendo aquelas com idade superior a 10 anos.

Segundo o autor, as lesões são manifestações de alergia e imunidade atribuídos ao curso benigno desta forma clínica, que foi denominada como Hanseníase Nodular Infantil, considerando o aspecto morfológico, que na maioria das vezes se apresenta como granuloma tuberculóide com alta resistência.

Segundo Souza Lima e Souza Campos (1950), geralmente, na Hanseníase Nodular Infantil as lesões são nodulares no início, e apresentam superfícies lisas e brilhantes, localizam-se preferencialmente na face, antebraços, coxas ou em zonas descobertas. Em sua evolução, o nódulo vai se modificando paulatinamente passando de um tom rosado ao violáceo. Terminado a fase de crescimento, o nódulo se mantém muitas vezes com uma fina crosta central por um período que varia de 1 a 2 anos e logo depois entra em regressão, diminuindo

de tamanho até atingir uma mácula hipopigmentada. A sua principal característica é a regressão espontânea, em geral a partir do centro da lesão, deixando uma cicatriz peculiar, anetodérmica (semelhante à cicatriz provocada pela varicela).

Neste estudo esta forma de hanseníase tuberculóide primária encontra-se classificada como HNI (Hanseníase Nodular Infantil).

#### **IV.4. TESTES CUTÂNEOS**

O Teste de Mitsuda consiste em injetar 0,1 ml do antígeno intradermicamente, na superfície de flexão do antebraço esquerdo, 2 a 3 cm da dobra anticubital, a reação de Mitsuda é observada após 4 semanas ( 21 ou 28 dias após a aplicação). Foi considerado como positivo aquele que apresentasse uma leitura maior ou igual a 3 mm.

As técnicas de aplicação e leitura do PPD (Purified Protein Derivative) foram aquelas preconizadas pela OMS (1969): aplicação por via intradérmica, de 0,1 ml de PPD no terço médio da face anterior do antebraço direito. A leitura do teste foi realizada 48 a 72 horas após a aplicação. Observou-se os seguintes critérios de positividade:

- ◆ 0 a 4 mm : Não reator
- ◆ 5 a 9 mm: Fraco reator
- ◆ 10 a + mm : Forte reator.

#### **IV.5. COLETA DE DADOS**

Foram utilizados dados secundários e a fonte de dados disponíveis relacionados aos casos índices, foram os prontuários médicos existentes no serviço, onde as informações obtidas por ocasião do acompanhamento médico periódico são registradas. As informações relacionadas aos comunicantes foram obtidas através da consulta de formulários padronizados preenchidos no momento da consulta médica.

#### **IV.6. INTERVALO ENTRE EXPOSIÇÃO E EFEITO**

Em uma coorte retrospectiva, tanto a exposição como o efeito de interesse já ocorreram no momento em que se inicia o estudo. Sendo difícil conhecer o período de contágio que um caso multibacilar apresente antes do diagnóstico da doença, observou-se que os pacientes com as formas clínicas multibacilares da hanseníase têm um período de infecciosidade longo antes do seu diagnóstico clínico. Sabe-se também que a maioria dos novos casos são diagnosticados num período que abrange 3 a 10 anos após o período de infecciosidade do caso índice (World Health Organization, 1995). Para a aceitação de que a exposição do comunicante (receber a vacina BCG) precedeu o efeito de interesse (desenvolver uma das formas clínicas da hanseníase), procurou-se selecionar aqueles comunicantes cujo ano de nascimento fosse igual ou superior a 1962<sup>1</sup>. Considerou-se que os comunicantes com cicatriz de BCG, nascidos no ano de 1962, provavelmente foram vacinados com no máximo 14 anos de idade, em 1976, e no momento de seu ingresso no estudo, em 1987, estavam com 26 anos de idade. Portanto, considerando que o período de infecciosidade de seus casos índices tenha se iniciado há no máximo 10 anos antes do diagnóstico e tratamento e se todos os comunicantes tivessem sido realmente vacinados nesta época, estaria confirmado que todos receberam a vacina antes de tornarem-se infectados, ou seja, vacinados aos 14 anos de idade e o início do contágio com *M.leprae* ocorreu provavelmente aos 15 ou 16 anos de idade. Considerando-se a possibilidade de que a vacinação não tenha coberto a todos naquela faixa etária 0-14 anos, alguns poderiam ter recebido a vacina em anos posteriores 1977,1978,1979. Entretanto, entre os 468 comunicantes com cicatriz de BCG incluídos neste estudo, apenas 13 (2,8%) tinham a data de nascimento igual a 1962. Por outro lado, aqueles comunicantes que nasceram após o ano de 1976 foram vacinados aos 0 ou 4 anos de idade e aqueles com nascimento a partir de 1982 foram vacinados segundo as normas da portaria ministerial deste ano, a qual torna prioritário que a população alvo para a vacinação com BCG seja em menores de 1 ano de idade.

#### **IV.7. TERMOS UTILIZADOS**

---

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

Casos índices: Casos primários detectados através de encaminhamento médico ou procura espontânea, responsáveis pela vinda dos comunicantes ao serviço.

Casos co-prevalentes: Comunicantes detectados no momento do primeiro exame médico ou seja, detectados praticamente no momento do diagnóstico do caso índice.

Casos incidentes: Comunicantes que estavam sadios no momento do primeiro exame médico e que adoeceram durante o período de seguimento.

#### IV.8. DEFINIÇÃO DAS VARIÁVEIS

- *Variável dependente*: Desenvolver clinicamente hanseníase (sim - não)
  - *Variável de exposição*: Cicatriz de BCG ( sim - não)
  - *Variáveis independentes*:
    - a - Relacionadas aos casos índices
    - b- Relacionadas a todos os comunicantes
-

**Variáveis independentes a:**

⇒ Clínicas

- Índice bacteriológico: será utilizado o índice inicial, ou seja, anterior à terapêutica e quantificado segundo escala logarítmica proposta por Ridley e Waters;
- Forma clínica multibacilar : classificados segundo Ridley-Jopling;
- Data do início do tratamento.

⇒ Nível sócio-econômico:

- Renda familiar mensal dos casos índices medida em salários mínimos, que serão agrupadas nas seguintes categorias:
  - até 2 salários mínimos;
  - acima de 2 salários.

⇒ Grau de escolaridade do caso índice:

- Analfabeto ou primeiro grau incompleto;
- Primeiro grau completo até terceiro grau completo.

⇒ Condição de convivência:

- Número de pessoas coabitando com o caso índice;
- Número médio de pessoas por cômodo no domicílio do caso índice;

**Variáveis independentes b:**

⇒ Variáveis comuns para expostos e não expostos ao BCG:

- Idade no momento inicial do estudo, agrupada em 3 faixas etárias: 0 a 10 anos, 11 a 19 anos e 20 a 28 anos;

⇒ Sexo

- masculino e feminino

⇒ Tempo de convivência com o caso índice no momento inicial do estudo:

- Medido em anos.

⇒ Tipo de convivência com o caso índice:

- Intradomiciliar: caracteriza-se por tipo de contato com o caso índice no mesmo leito, mesmo quarto, ou mesma casa;
- Extradomiciliar: caracteriza-se por tipo de contato com o caso índice fora do domicílio de residência.

⇒ Tipo de parentesco com o caso índice:

- Consanguíneos: inclui relações de parentesco com o caso índice como: pais, filhos, irmãos, netos e primos;
- Não consanguíneos inclui relações de parentesco com o caso índice como: cônjuge, amigos e outros.

⇒ Número de doentes multibacilares na família:

- Apenas o caso índice
- O caso índice e 1 ou mais doentes com uma das formas multibacilares da hanseníase.

#### ***Relacionadas aos casos co-prevalentes e casos incidentes :***

⇒ Além das variáveis comuns para expostos e não expostos ao BCG serão coletados dados como:

- Forma clínica: classificados segundo Ridley-Jopling;
- Data do diagnóstico;
- Data do início do tratamento.

#### **IV.9- TAMANHO DA AMOSTRA**

- Razão entre participantes expostos e não expostos: 3:1 (proporção obtida observando a distribuição entre expostos e não expostos no estudo);
- Valor do menor Risco Relativo a ser detectado, que permitirá concluir que existe associação entre a proteção conferida pelo BCG e o desenvolvimento de hanseníase será de 0,5 ou seja, poder detectar uma eficácia mínima de pelo menos 50%;

- Taxa de ataque entre os não expostos, que representa a frequência do evento de interesse no grupo de não exposto: 10 (%) (esse valor foi admitido com base em estudo realizado por Muliylil et al (1991), onde o autor concluiu que aqueles comunicantes sem cicatriz de BCG e com casos contagiosos na família têm um risco 11.7 vezes maior de adoecer).
- Poder do teste estabelecendo em 20% o limite superior para a probabilidade de se cometer erro tipo II (beta).
- Nível de significância ou seja, limite de uma chance em vinte de se cometer erro tipo I (alpha) ou seja, de concluir que a vacina de BCG protege contra a hanseníase, quando na verdade isto não ocorre.
- Estabelecidos estes critérios a amostra necessária para a condução deste estudo será de 445 participantes expostos e de 134 participantes não expostos.

#### **IV.10. ANÁLISE ESTATÍSTICA**

Para este estudo foi necessária a implementação de uma base de dados relativos aos comunicantes e aos casos índices, utilizando-se o sistema de processamento de texto, banco de dados e estatística para Epidemiologia em microcomputadores- EPI INFO versão 6 (Dean et al. 1994), onde foram calculadas:

- Tamanho da amostra;
- Análise de variância (ANOVA), onde o teste para verificar a suposição de que não existe diferença significativa foi o teste t com p valor < 0,05. Esta análise foi utilizada para verificar a distribuição no número de expostos e não expostos com relação a:
  - idade no início do estudo;
  - tempo de convivência com o caso índice;

- Avaliação da eficácia vacinal para as diferentes formas clínicas da hanseníase, calculadas segundo Greenwood & Yule,  $VE (\%) = (1 - RR) \times 100$  (Orenstein et al. 1988);
- Análise univariada para verificar a distribuição dos expostos e não expostos com relação a todas as variáveis do estudo;
- Análise estratificada de Mantel-Haenszel para verificação de possíveis fatores de confusão e possível presença de interação, na qual incluiu-se todos os comunicantes (expostos e não expostos), sem a utilização da variável temporal.

A presença de confundimento foi avaliada observando se os valores da Razão de Risco não controlada apresentavam valores diferentes da Razão de Risco de Mantel Haenszel.

Para avaliar a presença de interação, as Razões de Riscos entre os estratos deveriam apresentar valores diferentes e os testes para avaliação de interação deveriam ser significativos ou seja, o qui-quadrado com valor alto e o p valor  $< 0,05$ .

Dos contatos incluídos no estudo, alguns já apresentavam algumas das formas clínicas da hanseníase quando compareceram para o primeiro exame médico. Foram os chamados casos co-prevalentes que foram considerados contatos que se tornaram doentes a partir do contágio com o caso índice, embora não se tenha, com precisão, o tempo de doença e em consequência não se possa estimar, com exatidão, o tempo até o adoecimento

Para este problema, como a variável dependente é uma variável binária, adoecimento ou não, e como em nem todos os casos pode-se estimar o tempo ocorrido para o adoecimento, tudo se passaria como se o tempo estivesse colapsado para o provável tempo de infecciosidade do caso índice antes de seu diagnóstico e tratamento que seria considerado como um tempo de convivência do contato com a sua fonte de contágio.

Para a especificação da modelagem de risco de adoecimento na coorte e para avaliar a associação entre hanseníase e BCG, entre os co-prevalentes e total de casos, calculou-se como pessoas-ano, o período de observação de cada indivíduo estabelecendo-se dois prováveis de tempo de infecciosidade do caso



índice, até o diagnóstico. Assim, considerou-se como: Tempo 1: período de 3 anos de contágio do caso índice antes da data do início de seu tratamento. Tempo 2: período de 10 anos de contágio do caso índice antes da data do início de seu tratamento.

Em ambos os tempos somamos o período provável de infecciosidade do caso índice ao acompanhamento desses indivíduos, que durou até o último exame no serviço seja por ter desenvolvido hanseníase, por ter completado o período de seguimento, ou perda (abandono ou morte). Com relação aos casos incidentes, o período de observação de cada indivíduo foi calculado levando-se em consideração a data do primeiro exame do contato no serviço, estendendo-se até o período em que o indivíduo permaneceu na coorte.

O modelo multivariado de Regressão de Poisson passo a passo foi desenvolvido com o programa estatístico EGRET (Statistics and Epidemiology Corporation/Cytel Software Corporation, 1994), que foi ajustado para as variáveis de confundimento e interação detectados na análise estratificada. O modelo final foi estendido para as variáveis de confundimento e interação e rodado através do stepwise.

As medidas de frequência utilizadas foram:

- *Taxa de adoecimento* = A estimacão dessa taxa foi feita para os co-prevalentes, incidentes e total de casos. Os cálculos foram baseados no n° de casos novos da doença observados durante o período / número de pessoas ano sob risco de adoecer considerando tanto o tempo 1 como o tempo 2.
- *Densidade de Incidência* = Para a estimacão dessa taxa, foram incluídos somente os contatos que não apresentavam qualquer evidência de doença no momento do primeiro exame médico. Os cálculos foram baseados na fórmula:  $DI=I/PT$  onde, DI= Densidade de incidência; I= número de casos incidentes; e PT= pessoas-tempo ou pessoas-ano.

A medida de associação utilizada para avaliar a associação entre exposicão e a ocorrência de hanseníase foi a incidência relativa ou razão de taxas conhecidas como:

- *Razão de Incidência* = Densidade de incidência entre expostos/ Densidade de incidência entre não expostos

Para que a efetividade vacinal esteja presente, a Razão de Risco deverá ser menor do que 1 ou seja, que apresente uma associação negativa pois, o número de casos deverá ser menor na população de comunicantes com cicatriz de BCG (expostos), quando comparados àqueles sem cicatriz de BCG (não expostos). Uma Razão de Risco igual a 1 demonstra a ausência de associação e uma Razão de Risco maior que 1 demonstra a presença de risco para determinado fator.

## **RESULTADOS**

## V. RESULTADOS

Foram incluídos no estudo 620 comunicantes de 183 casos índices multibacilares. Entre as famílias examinadas, em 137 (75%) delas não foi detectado nenhum caso de hanseníase e, em 46 (25%) encontrou-se comunicantes que em algum momento do estudo desenvolveram uma das formas clínicas da doença. De um modo geral, do total de comunicantes 72 (11,6%) casos de hanseníase foram detectados até o final do estudo, sendo que 12 (2%) dos casos detectados pertenciam a famílias que tinham apenas casos incidentes, 51 (8,2%) pertenciam a famílias que tinham apenas casos co-prevalentes e 9 (1,4%) pertenciam a famílias que tinham casos co-prevalentes e também casos incidentes (tabela 1).

**Tabela 1.** Características das famílias incluídas no estudo.

GRUPOS DE FAMÍLIAS	FAMÍLIAS		COMUNICANTES		CASOS DE HANSENÍASE	
	Nº	%	Nº	%	Nº	%
Apenas o caso índice	137	75,0	336	54,2	0	-
Caso índice + casos incidentes	09	5,0	79	12,7	12	2,0
Caso índice + casos co-prevalentes	33	18,0	147	23,7	51	8,2
Casos índices + incidentes + co-prevalentes	04	2,0	58	9,4	9	1,4
<b>TOTAL</b>	<b>183</b>	<b>100</b>	<b>620</b>	<b>100</b>	<b>72</b>	<b>11,6</b>

Na tabela 2, observou-se que a distribuição dos comunicantes segundo faixa etária e cicatriz vacinal demonstrou um número maior de crianças na faixa etária de 0 a 9 anos entre os expostos (com cicatriz de BCG), enquanto que um percentual maior de comunicantes entre aqueles não expostos (sem cicatriz de BCG) pertenciam a faixa etária de 10 a 18 anos. A distribuição por sexo foi semelhante nos grupos de expostos e não expostos ao BCG. Com relação a convivência e à consanguinidade, observou-se uma maior proporção de comunicantes intradomiciliares (60%) comparados aos extradomiciliares (40%). Um maior percentual de comunicantes consanguíneos com o caso índice (70,3%), quando comparados àqueles não consanguíneos (29,7%).

**Tabela 2.** Distribuição dos comunicantes por grupo etário, sexo, tipo de convivência e tipo de parentesco com o caso índice.

VARIÁVEIS	<sup>a</sup> EXPOSTO		<sup>b</sup> NÃO EXPOSTO		TOTAL	
	Nº	%	Nº	%	Nº	%
<b>Grupo etário</b>						
0 - 9	226	48,3	31	20,4	257	41,5
10-18	122	26,1	68	44,7	190	30,6
19-28	120	25,6	53	34,9	173	27,9
<b>TOTAL</b>	<b>468</b>	<b>100</b>	<b>152</b>	<b>100</b>	<b>620</b>	<b>100</b>
<b>Sexo</b>						
Masculino	232	49,6	75	49,3	307	49,5
Feminino	236	50,4	77	50,7	313	50,5
<b>TOTAL</b>	<b>468</b>	<b>100</b>	<b>152</b>	<b>100</b>	<b>620</b>	<b>100</b>
<b>Parentesco</b>						
Consanguíneo	326	69,7	110	72,4	436	70,3
Não consanguíneo	142	30,3	42	27,6	184	29,7
<b>TOTAL</b>	<b>468</b>	<b>100</b>	<b>152</b>	<b>100</b>	<b>620</b>	<b>100</b>
<b>Convivência</b>						
Intradomiciliar	265	56,6	107	70,4	372	60,0
Extradomiciliar	203	43,4	45	29,6	248	40,0
<b>TOTAL</b>	<b>468</b>	<b>100</b>	<b>152</b>	<b>100</b>	<b>620</b>	<b>100</b>

<sup>a</sup> com cicatriz de BCG

<sup>b</sup> sem cicatriz de BCG

De um modo geral, a maior proporção de comunicantes pertenciam a famílias cuja renda familiar mensal dos casos índices foi de até 2 salários mínimos mensais, com distribuição praticamente semelhante entre expostos e não expostos ao BCG. Com relação ao grau de escolaridade do caso índice, observou-se que 52% dos comunicantes tinham casos índices analfabetos ou com o primeiro grau incompleto, a distribuição também foi praticamente semelhante entre expostos e não expostos ao BCG. Segundo a condição de convivência com o caso índice, observou-se que 56% dos comunicantes moravam em domicílios onde conviviam 2 ou mais pessoas por cômodo da casa sendo que, entre aqueles não expostos ao BCG ( sem cicatriz vacinal), observou-se um percentual maior de comunicantes (66,4%) convivendo com maior concentração de pessoas no domicílio quando comparados àqueles expostos ao BCG (tabela 3).

**Tabela 3.** Distribuição dos comunicantes de acordo com status sócio-econômico do caso índice.

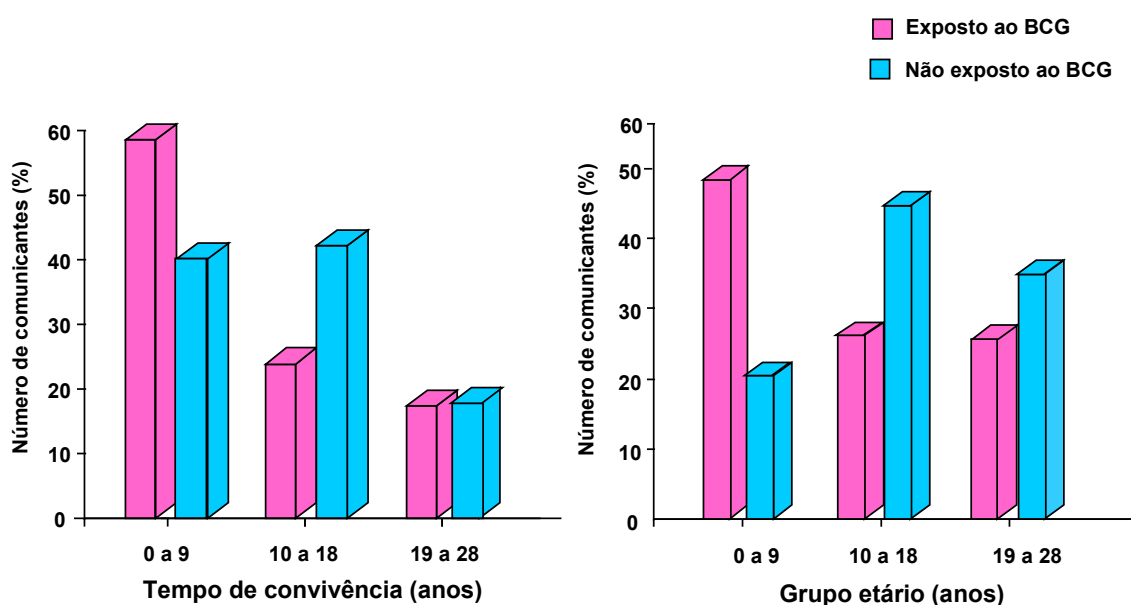
VARIÁVEIS	<sup>a</sup> EXPOSTO		<sup>b</sup> NÃO EXPOSTO		TOTAL	
	Nº	%	Nº	%	Nº	%
<b><i>Renda (salário mínimo)</i></b>						
até 2 sal. mínimos	292	62,4	102	67,0	394	63,5
acima de 2 sal. mínimos	176	37,6	50	33,0	226	36,5
<b>TOTAL</b>	<b>468</b>	<b>100</b>	<b>152</b>	<b>100</b>	<b>620</b>	<b>100</b>
<b><i>Escolaridade do caso índice</i></b>						
Analfabeto ou 1º grau incompleto	241	51,5	82	54,0	323	52,0
1º grau completo ou mais	227	48,5	70	46,0	297	48,0
<b>TOTAL</b>	<b>468</b>	<b>100</b>	<b>152</b>	<b>100</b>	<b>620</b>	<b>100</b>
<b><i>Convivência</i></b>						
2 pessoas ou mais por cômodo	250	53,4	101	66,4	351	56,6
0 a 1 pessoa por cômodo	218	46,6	51	35,6	269	41,8
<b>TOTAL</b>	<b>468</b>	<b>100</b>	<b>152</b>	<b>100</b>	<b>620</b>	<b>100</b>

<sup>a</sup> Com cicatriz de BCG

<sup>b</sup> Sem cicatriz de BCG

No gráfico 1 o tempo de convivência que o comunicante tinha com o caso índice foi dividido de maneira semelhante à faixa etária a que o comunicante pertencia no início do estudo. Observou-se que a distribuição dos comunicantes entre expostos e não expostos ao BCG apresentou uma maior concentração de contatos com cicatriz de BCG, quando o tempo de convivência com o caso índice estava entre 0 a 9 anos. Observou-se também uma maior proporção de indivíduos sem cicatriz de BCG entre aqueles cujo tempo de convivência estava acima de 9 anos. Achado semelhante também foi observado com relação à idade.

**Gráfico 1. Distribuição dos comunicantes segundo grupo etário, tempo de convivência com o caso índice e status vacinal**



Na tabela 4 observou-se que 87% dos comunicantes tinham apenas o caso índice como fonte de contágio no domicílio e, a distribuição dos indivíduos foi praticamente semelhante entre os grupos de expostos e não expostos ao BCG. Observou-se também que, 33,9% dos comunicantes conviviam com casos índices cuja carga bacilar estava entre 3,0 a 3,30 e 25,5 % conviviam com casos índices com carga bacilar acima destes níveis. A distribuição dos indivíduos nos

diferentes níveis de carga bacilar, foi praticamente semelhante quando comparou-se os grupos de expostos e não expostos ao BCG.

**Tabela 4.** Parâmetros quantitativos de exposição ao *M. leprae* dos comunicantes.

VARIÁVEIS	<sup>a</sup> EXPOSTO		<sup>b</sup> NÃO EXPOSTO		TOTAL	
	Nº	%	Nº	%	Nº	%
<b>Número de doentes MB* na família</b>						
Apenas o caso índice	412	88,0	127	83,6	539	87,0
Caso índice e um ou mais	56	12,0	25	16,4	81	13,0
<b>TOTAL</b>	<b>468</b>	<b>100</b>	<b>152</b>	<b>100</b>	<b>620</b>	<b>100</b>
<b>Índice baciloscópio</b>						
0,5 - 1,83	83	17,7	27	17,8	110	17,7
2,0 - 2,98	116	24,8	26	17,1	142	23,0
3,0 - 3,30	152	32,3	58	38,0	210	33,9
3,31 - 5,16	117	25,0	41	27,0	158	25,5
<b>TOTAL</b>	<b>468</b>	<b>100</b>	<b>152</b>	<b>100</b>	<b>620</b>	<b>100</b>

<sup>a</sup> Com cicatriz de BCG

<sup>b</sup> sem cicatriz de BCG

\* Multibacilar

Na tabela 5, com relação à resposta cutânea aos testes intradérmicos, observou-se um número maior de responderes ao PPD (57,6%) no grupo de expostos ao BCG (com cicatriz vacinal), quando comparados àqueles não expostos ao BCG (51,2%). Na resposta cutânea, tanto para o teste de Mitsuda como para o teste de Fernandez, a presença de reatores positivos foi maior (77%) do que de reatores negativos (23%) sendo que a proporção maior de respondedores se distribuiu de maneira similar, tanto no grupo de expostos como de não expostos ao BCG.



**Tabela 5.** Testes cutâneos nos comunicantes estudados

TESTES CUTÂNEOS	<sup>a</sup> EXPOSTO		<sup>b</sup> NÃO EXPOSTO		TOTAL	
	Nº	%	Nº	%	Nº	%
<b>PPD</b>						
Positivo	117	57,6	40	51,2	157	55,1
Negativo	86	42,4	42	48,8	128	44,9
<b>TOTAL</b>	<b>203</b>	<b>100</b>	<b>82</b>	<b>100</b>	<b>285</b>	<b>100</b>
<b>Mitsuda</b>						
Positivo	147	77,8	60	75,0	207	77,0
Negativo	42	22,2	20	25,0	62	23,0
<b>TOTAL</b>	<b>189</b>	<b>100</b>	<b>80</b>	<b>100</b>	<b>269</b>	<b>100</b>
<b>Fernandez</b>						
Positivo	91	74,6	44	83,0	135	77,0
Negativo	31	25,4	9	17,0	40	23,0
<b>TOTAL</b>	<b>122</b>	<b>100</b>	<b>53</b>	<b>100</b>	<b>175</b>	<b>100</b>

<sup>a</sup> Com cicatriz de BCG

<sup>b</sup> Sem cicatriz de BCG

A média de idade com que o comunicante foi admitido no estudo foi de 10 anos no grupo de expostos ao BCG e de 16 anos no grupo de não expostos ao BCG. A análise de variância mostrou uma diferença significativa entre os grupos

( $p < 0,05$ ) ou seja, a média de idade dos comunicantes não expostos ao BCG foi significativamente maior do que a média de idade dos comunicantes expostos. Com relação ao tempo médio de convivência que o comunicante tem com o caso índice, observou-se que foi diferenciado entre os grupos, sendo 8 anos para os expostos ao BCG e 12 anos no grupo de não expostos, Porém a análise de variância demonstrou que esta diferença não foi significativa ( $p > 0,05$ , tabela 6).

**Tabela 6.** Média de idade e tempo de convivência com o caso índice entre os comunicantes vacinados e não vacinados com BCG-ID

	MÉDIA	MEDIANA	VARIÂNCIA	DESVIO PADRÃO	P VALOR	T VALOR
<b>Idade</b>						
*exposto	11,774	10,000	66,672	8,165	0,001	5.073
**não exposto	15,447	16,000	40,050	6,329	-	-
<b>Tempo de convivência com o caso índice</b>						
exposto	9,812	8,000	55,523	7,451	0,175	3,066
não exposto	11,901	12,000	46,262	6,802	-	-

\* Com cicatriz de BCG

\*\* Sem cicatriz de BCG

A taxa de adoecimento independente do status vacinal, foi calculado para os casos incidentes e co-prevalentes. Na tabela 7, analisando as variáveis relacionadas aos comunicantes observou-se que, para os casos co-prevalentes a taxa de adoecimento não foi diferenciada segundo sexo e idade, porém para comunicantes que tinham consanguinidade com o caso índice, a razão de risco foi 1,70 vezes maior do que aqueles não consanguíneos. Comunicantes que conviviam com mais de 2 pessoas por cômodo no domicílio apresentaram uma taxa de adoecimento de 2,40 vezes maior do que aqueles que tinham de 0 a 1 pessoa por cômodo. Entre esses casos, observou-se também que comunicantes de casos índices cuja renda familiar mensal era de até 2 salários mínimos, apresentaram uma razão de risco 3,39 vezes maior do que aqueles que tinham casos índices com renda familiar acima de 2 salários mínimos.

Entre os casos incidentes, os indivíduos do sexo masculino apresentaram uma taxa de incidência 1,8 vezes maior do que os indivíduos do sexo feminino. Neste grupo, a taxa de incidência foi praticamente 3 vezes maior para aqueles com idade acima de 10 anos quando comparados àqueles da faixa etária menor. Esta taxa, não foi diferenciada com relação ao parentesco do comunicante com o caso índice e com a renda familiar. Porém, aqueles que conviviam com mais de 2 pessoas por cômodo no domicílio apresentaram uma taxa de adoecimento de 1,87 vezes maior do que aqueles que tinham de 0 a 1 pessoa por cômodo.

**Tabela 7.** Risco de adoecer estimado pelo modelo de Poisson, entre os casos co-prevalentes e casos incidentes segundo sexo, idade e parentesco com o caso índice independente do status vacinal.

VARIÁVEIS	Pessoas/ Ano	Doentes	Taxa de incidência/ 1000	Razão de risco	Pessoas/ Ano	Doentes	Taxa de incidência/ 1000	Razão de risco
<b>Sexo</b>								
Feminino	2962	26	8,78	1,0	1762	6	3,40	1,0
Masculino	2812	30	10,67	1,21	1658	10	6,03	1,80
<b>TOTAL</b>	<b>5774</b>	<b>56</b>	<b>9,70</b>	<b>-</b>	<b>3420</b>	<b>16</b>	<b>4,68</b>	<b>-</b>
<b>Idade</b>								
0 a 10	2480	24	9,68	1,0	1600	4	2,50	1,0
12 a 19	1730	18	10,41	1,08	1008	6	5,95	2,38
20 a 28	1564	14	8,95	0,92	812	6	7,39	2,96
<b>TOTAL</b>	<b>5774</b>	<b>56</b>	<b>9,70</b>	<b>-</b>	<b>3420</b>	<b>16</b>	<b>4,68</b>	<b>-</b>
<b>Parentesco</b>								
Não consanguíneos	1651	11	6,66	1,0	948	4	4,22	1,0
Consanguíneos	4123	45	10,9	1,64	2472	12	4,85	1,15
<b>TOTAL</b>	<b>5774</b>	<b>56</b>	<b>9,70</b>	<b>-</b>	<b>3420</b>	<b>16</b>	<b>4,68</b>	<b>-</b>
<b>Nº de pessoas por cômodo</b>								
0 a 1	3977	30	7,54	1,00	2415	9	3,73	1,00
2 ou mais	1764	32	18,14	2,40	1005	7	6,97	1,87
<b>TOTAL</b>	<b>5774</b>	<b>56</b>	<b>9,70</b>	<b>-</b>	<b>3420</b>	<b>16</b>	<b>4,68</b>	<b>-</b>
<b>Renda</b>								
Mais de 2 sal.min.	2275	9	3,96	1,0	1374	7	5,09	1,0
Até 2 sal.min.	3499	47	13,43	3,40	2046	9	4,39	0,86
<b>TOTAL</b>	<b>5774</b>	<b>56</b>	<b>9,70</b>	<b>-</b>	<b>3420</b>	<b>16</b>	<b>4,68</b>	<b>-</b>

<sup>a</sup> Utilizou-se como pessoas ano no denominador o tempo 1

<sup>b</sup> Utilizou-se como pessoas ano no denominador, o tempo considerado desde a data do primeiro exame médico, até a data do último comparecimento no serviço.

Na tabela 8, analisando a taxa de adoecimento com as variáveis relacionadas com o caso índice, observou-se que para os casos co-prevalentes a taxa foi 3 vezes maior entre comunicantes que tinham mais de um doente multibacilar na família, quando comparados àqueles que tinham apenas o caso índice como fonte de contágio no domicílio. Aqueles que conviviam com casos índices cujo índice baciloscópico estava acima de 2,0 antes de iniciar o tratamento específico para hanseníase, apresentaram um risco de adoecer que variou de 2,26 a 8,70 vezes maior, quando comparados àqueles comunicantes cujos casos índices tinham índice baciloscópico de 0,5 a 1,83 antes de iniciar o tratamento. Observou-se também que os comunicantes intradomiciliares, apresentaram um risco de desenvolver hanseníase 2,07 vezes maior quando comparados àqueles extradomiciliares.

Entre os casos incidentes, observou-se uma associação negativa na taxa de adoecimento (0,40) para aqueles que tinham mais que um caso multibacilar como fonte de contágio no domicílio. Também, aqueles que conviviam com casos índices com uma carga bacilar acima de 2,0 apresentaram uma taxa de adoecimento que variou de 2,04 a 4,46 vezes maior quando comparados àqueles cujos casos índices tinham índice baciloscópio de 0,5 a 1,83 antes de iniciar o tratamento. Observou-se também que os comunicantes intradomiciliares, apresentaram uma taxa de adoecimento 1,53 vezes maior quando comparados àqueles extradomiciliares.

**Tabela 8.** Risco de adoecer estimado pelo modelo de Poisson, entre os casos co-prevalentes e casos incidentes segundo nº de doentes MB\* na família, IB\*\* do caso índice, e tipo de convivência com o caso índice, independente do status vacinal.

VARIÁVEIS	Pessoas/ Ano	Doentes	Taxa de incidência/ 1000	Razão de risco	Pessoas/ Ano	Doentes	Taxa de incidência/ 1000	Razão de risco
<b>Doentes MB na família</b>								
Apenas o caso índice	5008	38	7,59	1,0	2930	15	5,12	1,0
O caso índice e um ou mais	766	18	23,50	3,10	490	1	2,04	0,40
<b>TOTAL</b>	<b>5774</b>	<b>56</b>	<b>9,70</b>	<b>-</b>	<b>3420</b>	<b>16</b>	<b>4,68</b>	<b>-</b>
<b>Índice baciloscópio</b>								
0,5 a 1,83	995	2	2,01	1,0	556	1	1,80	1,0
2,0 a 2,98	1318	6	4,55	2,26	818	3	3,67	2,04
3,0 a 3,30	1975	22	11,13	5,54	1174	5	4,26	2,37
3,31 a 5,16	1486	26	17,50	8,70	872	7	8,03	4,46
<b>TOTAL</b>	<b>5774</b>	<b>56</b>	<b>9,70</b>	<b>-</b>	<b>3420</b>	<b>16</b>	<b>4,68</b>	<b>-</b>
<b>Tipo de convivência</b>								
extradomiciliar	2358	14	5,94	1,0	1401	5	3,57	1,0
intradomiciliar	3416	42	12,30	2,07	2019	11	5,45	1,53
<b>TOTAL</b>	<b>5774</b>	<b>56</b>	<b>9,70</b>	<b>-</b>	<b>3420</b>	<b>16</b>	<b>4,68</b>	<b>-</b>

<sup>a</sup> Utilizou-se apenas o tempo 1 como pessoas ano no denominador

\* Multibacilar

\*\* Índice Baciloscópio

Na tabela 9, avaliou-se a taxa de adoecimento de acordo com as variáveis relacionadas aos comunicantes, nos dois tempos de infectividade do caso índice, incluindo todos os 72 casos detectados no estudo. Observou-se pouca variação da taxa de incidência segundo sexo e idade nos dois tempos de análise. Porém,

comunicantes que tinham laços de consanguinidade com o caso índice apresentaram uma taxa de 1,52 no tempo 1 e de 1,56 no tempo 2 quando comparados àqueles não consanguíneos. Observou-se também que comunicantes com casos índices que tinham renda familiar de 0 a 1 salário mínimo mensal apresentaram um risco 2 vezes maior de adoecer do que aqueles cujos casos índices tinham uma renda mensal acima de 2 salários mínimos nos dois tempos de análise. Quando se analisou pelo número de pessoas convivendo no mesmo domicílio que o caso índice observou-se que, comunicantes que tinham acima de 2 pessoas por cômodo no domicílio apresentaram um risco duas vezes maior de adoecer do que aqueles que tinham entre 0 a 1 pessoa. Este fato também foi observado nos dois tempos de análise.

**Tabela 9.** Taxa de adoecimento estimado pelo modelo de Poisson, entre todos os comunicantes segundo sexo, idade e parentesco com o caso índice independente do status vacinal, nos dois prováveis tempos de infectividade do caso índice.

VARIÁVEIS	Pessoas/ Ano	Doentes	Taxa de incidência/ 1000	Razão de incidência	Pessoas/ Ano	Doentes	Taxa de incidência/ 1000	Razão de incidência
<b>Sexo</b>								
feminino	2962	32	10,80	1,0	5130	32	6,24	1,0
masculino	2812	40	14,22	1,32	4963	40	8,06	1,29
<b>TOTAL</b>	<b>5774</b>	<b>72</b>	<b>12,47</b>	<b>-</b>	<b>10093</b>	<b>72</b>	<b>7,13</b>	<b>-</b>
<b>Idade</b>								
0 a 9	2480	27	10,87	1,00	4280	27	6,31	1,00
10 a 18	1730	25	14,45	1,33	3051	25	8,19	1,30
19 a 28	1564	20	12,79	1,17	2762	20	7,24	1,15
<b>TOTAL</b>	<b>5774</b>	<b>72</b>	<b>12,47</b>	<b>-</b>	<b>10093</b>	<b>72</b>	<b>7,13</b>	<b>-</b>
<b>Parentesco</b>								
Não consanguíneos	1651	15	9,08	1,0	2936	15	5,11	1,0
Consanguíneos	4123	57	13,82	1,52	7157	57	7,96	1,56
<b>TOTAL</b>	<b>5774</b>	<b>72</b>	<b>12,47</b>	<b>-</b>	<b>10093</b>	<b>72</b>	<b>7,13</b>	<b>-</b>
<b>Renda</b>								
Mais de 2 sal. mínimo	2275	16	7,03	1,00	3840	16	4,17	1,00
Até 2 sal. Mín.	3499	56	16,0	2,28	6253	56	8,96	2,15
<b>TOTAL</b>	<b>5774</b>	<b>72</b>	<b>12,47</b>	<b>-</b>	<b>10093</b>	<b>72</b>	<b>7,13</b>	<b>-</b>
<b>Nº de pessoas por cômodo</b>								
0 a 1	3997	36	9,01	1,00	6873	36	5,24	1,00
2 ou mais	1777	36	20,26	2,25	3220	36	11,18	2,13
<b>TOTAL</b>	<b>5774</b>	<b>72</b>	<b>12,47</b>	<b>-</b>	<b>10093</b>	<b>72</b>	<b>7,13</b>	<b>-</b>

<sup>a</sup> Tempo 1 = 3 anos antes do início do tratamento do caso índice

<sup>b</sup> Tempo 2 = 10 anos antes do início do tratamento do caso índice

Na tabela 10, avaliando as variáveis relacionadas aos casos índices, observou-se que a taxa de adoecimento foi praticamente 2 vezes maior para comunicantes que conviviam com mais de 1 caso multibacilar no domicílio quando comparados àqueles que tinham apenas o caso índice como fonte de contágio no domicílio nos dois tempos de análise. Aqueles indivíduos que conviviam com casos índices, cujo índice baciloscópio estava acima de 2,0 antes de iniciar o tratamento específico, apresentaram uma taxa de adoecimento que variou de 2 a 7 vezes maior quando comparados àqueles cujos casos índices tinham um índice baciloscópio menor que 2,0 nos dois tempos de análise.

Comunicantes que conviviam no mesmo domicílio que o caso índice, apresentaram praticamente uma taxa de adoecimento 2 vezes maior, quando comparados àqueles cujo tipo de convivência com o caso índice era extradomiciliar, esse achado também foi observado nos dois tempos de análise

**Tabela 10.** Risco de adoecer estimado pelo modelo de Poisson, entre todos os comunicantes segundo n° de doentes MB\* na família, IB\*\* do caso índice, e tipo de convivência com o caso índice, independente do status vacinal, nos dois prováveis tempos de infectividade do caso índice.

VARIÁVEIS	<sup>a</sup> TEMPO 1				<sup>b</sup> TEMPO 2			
	Pessoas/ Ano	Doentes	Taxa de incidência/ 1000	Razão de incidência	Pessoas/ Ano	Doentes	Taxa de incidência/ 1000	Razão de incidência
<b>Doentes MB na família</b>								
apenas o caso índice	5008	53	10,58	1,0	8760	53	6,05	1,0
o caso índice e um ou mais	766	19	24,08	2,34	1333	19	14,25	2,36
<b>TOTAL</b>	<b>5774</b>	<b>72</b>	<b>12,47</b>	<b>-</b>	<b>10093</b>	<b>72</b>	<b>7,13</b>	<b>-</b>
<b>Índice baciloscópio</b>								
0,5 a 1,83	995	3	3,01	1,0	1756	3	1,71	1,0
2,0 a 2,98	1318	9	6,83	2,26	2312	9	3,89	2,28
3,0 a 3,30	1975	27	13,67	4,53	3465	27	7,79	4,56
3,31 a 5,16	1486	33	20,21	7,37	2560	33	12,89	7,55
<b>TOTAL</b>	<b>5774</b>	<b>72</b>	<b>12,47</b>	<b>-</b>	<b>10093</b>	<b>72</b>	<b>7,13</b>	<b>-</b>
<b>Tipo de convivência</b>								
extradomiciliar	2358	19	8,06	1,0	4084	19	4,65	1,0
intradomiciliar	3416	53	15,51	1,93	6009	53	8,82	1,90
<b>TOTAL</b>	<b>5774</b>	<b>72</b>	<b>12,47</b>	<b>-</b>	<b>10093</b>	<b>72</b>	<b>7,13</b>	<b>-</b>

\* Multibacilar \*\* Índice Baciloscópio

<sup>a</sup> Tempo 1= 3 anos antes do início do tratamento do caso índice

<sup>b</sup> Tempo 2= 10 anos antes do início do tratamento do caso índice \*

Na tabela 11, a taxa de adoecimento estimada segundo a exposição ao BCG (presença ou ausência da cicatriz vacinal) e sem ajustamento para variáveis de confundimento, foi avaliada para os casos co-prevalentes (56), incidentes (16) e para o total de casos (72). Entre os casos co-prevalentes, observou-se uma taxa praticamente 2 vezes maior para os não expostos (sem cicatriz vacinal), quando comparados aos expostos (com cicatriz vacinal). Entre os casos incidentes a taxa de adoecimento foi praticamente 7 vezes maior entre os não expostos quando comparados aos expostos ao BCG. De um modo geral, entre os 72 casos detectados no estudo, esta taxa manteve-se 3 vezes maior entre aqueles não expostos ao BCG.

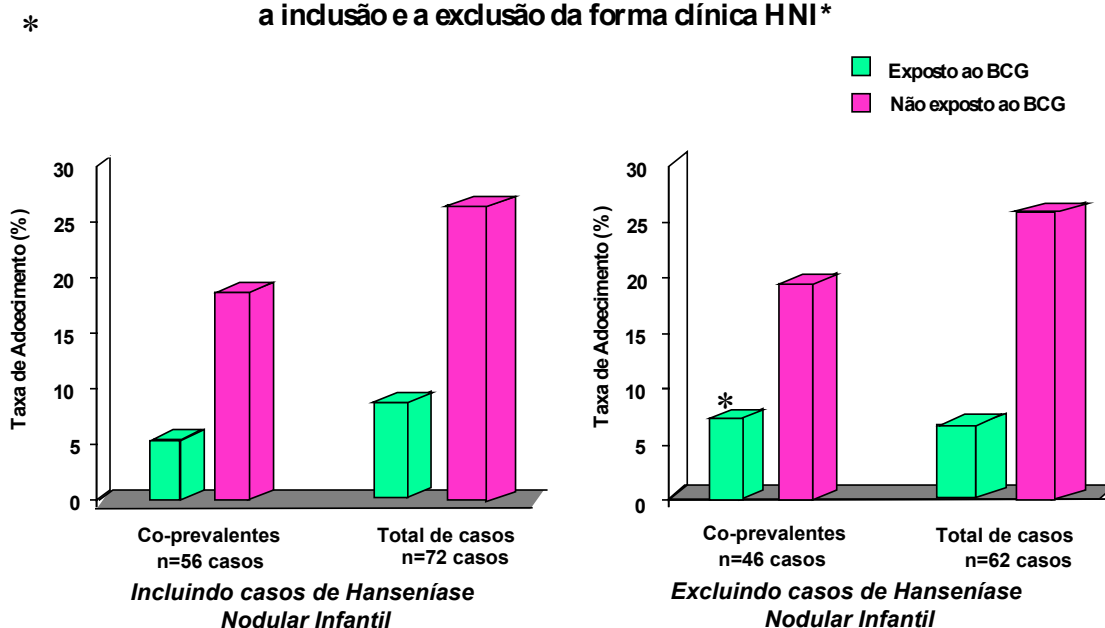
**Tabela 11** -Taxa de adoecimento estimado pelo modelo de Poisson, entre os participantes do estudo, segundo a presença ou ausência da cicatriz de BCG-ID.

	CO-PREVALENTES				INCIDENTES		TOTAL DE CASOS			
	Tempo 1		Tempo 2		Exposto	Não Exposto	Tempo 1		Tempo 2	
	Exposto	Não Exposto	Exposto	Não Exposto			Exposto	Não Exposto	Exposto	Não Exposto
<b>Pessoas/Ano</b>	4535	1239	7800	2293	2736	684	4.535	1239	7800	2293
<b>Doentes</b>	33	23	33	23	6	10	39	33	39	33
<b>Taxa Incidência /1000</b>	7,28	18,56	4,23	10,03	2,19	14,62	8,60	26,63	5,0	14,39
<b>Razão Incidência</b>	0,39	-	0,42	-	0,15	-	0,32	-	0,35	-



Entre os 56 casos co-prevalentes que foram diagnosticados no momento do primeiro exame médico, estavam 12 casos com Hanseníase Nodular Infantil e desses, 10 casos apresentaram cura espontânea ( 1 sem cicatriz vacinal e 9 com cicatriz vacinal) após um período de 1 ano de acompanhamento médico. Apenas 2 casos necessitaram de tratamento específico para hanseníase paucibacilar por não ter sido observado regressão da lesão. Considerando que esses casos com cura espontânea poderiam não ser considerados como doentes de hanseníase, avaliou-se a taxa de adoecimento com a presença e a ausência desses indivíduos entre os casos co-prevalentes e entre o total de casos. Observou-se que, a inclusão dos casos com cura espontânea praticamente não modificou a taxa de adoecimento tanto no grupo de expostos, como no grupo de não expostos ao BCG (ver gráfico 2).

**Gráfico 2. Taxa de Adoecimento entre os co-prevalentes e total de casos com a inclusão e a exclusão da forma clínica HNI\***



\* Hanseníase Nodular Infantil

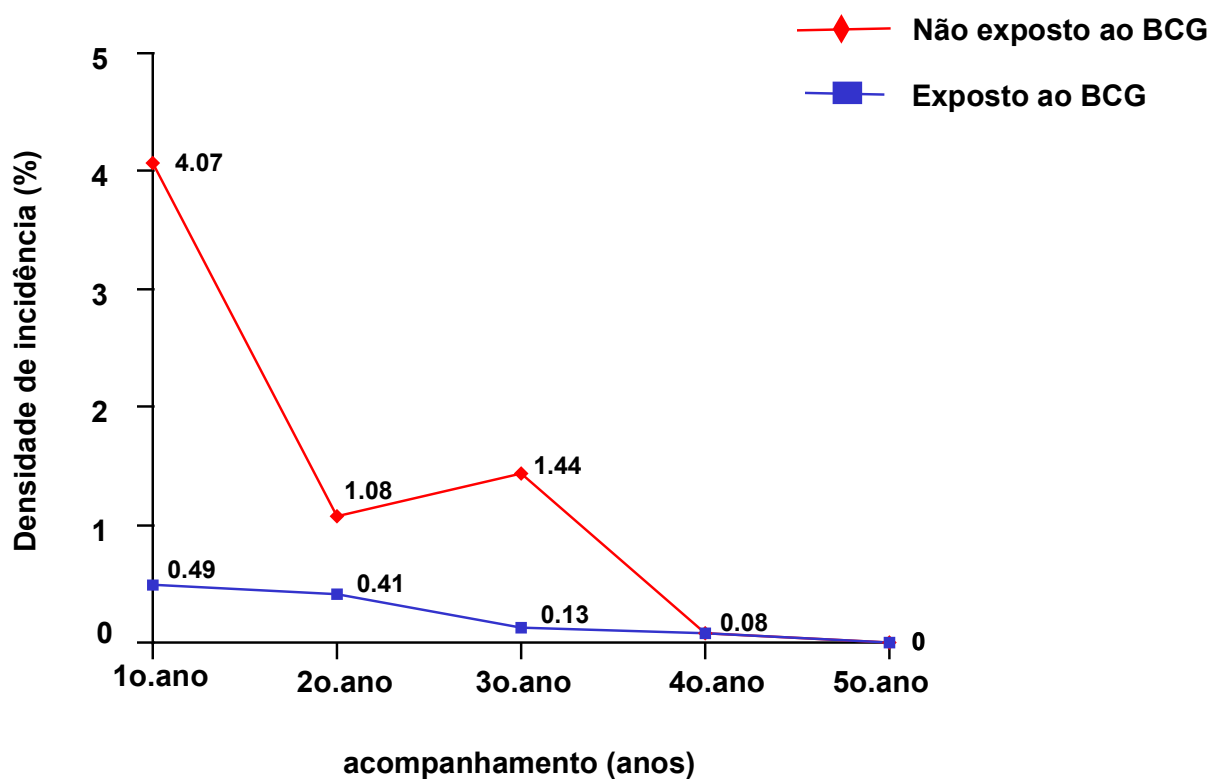
Na tabela 12, foi avaliado o percentual de perdas ocorridas até o 5º ano de seguimento de acordo com o status vacinal e grupo etário a que o comunicante pertencia no início do estudo. Observou-se um total de perdas de 56%, sendo 22,4% entre os expostos ao BCG (com cicatriz vacinal) com distribuição praticamente similar entre as faixas etárias, e de 33,6% entre aqueles não expostos ao BCG (sem cicatriz vacinal), com maior proporção entre aqueles nas faixas etárias de 10 a 18 anos (15%) e 19 a 28 anos (16%).

**Tabela 12.** Percentual de perdas ocorridas no estudo, durante os 5 anos de seguimento, segundo status vacinal e grupo etário.

Grupo etário (anos)	Perdas (%)							
	0 a 9		10 a 18		19 a 28		Total	
	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%
<b>Exposto ao BCG</b>	43	10	29	6,8	24	5,6	96	22,4
<b>Não Exposto ao BCG</b>	3	2,52	18	15	19	16	40	33,6
<b>TOTAL</b>	13	7,1	47	25,6	43	23,4	103	56

Durante o seguimento foram diagnosticados 16 novos casos de hanseníase em diferentes momentos do estudo. Observou-se uma variação na densidade de incidência de acordo com o tempo de acompanhamento. No primeiro ano a densidade de incidência atingiu valores elevados principalmente entre os não expostos, diminuindo no segundo e terceiro ano, chegando e mantendo-se em zero no quarto e quinto ano em ambos os grupos (ver gráfico 3).

**Gráfico 3. Densidade de incidência nos 5 anos da coorte por 100 pessoas / ano**



O Risco Relativo e a Efetividade Vacinal foram estimados para os diferentes tipos de hanseníase. Os resultados estão apresentados na tabela 13. Observou-se que a vacina BCG não demonstrou proteção para a hanseníase indeterminada. Para as formas clínicas (TT) tuberculóide tuberculóide e (NI) nodular infantil (que é uma variação da forma tuberculóide), o BCG parece ter sido fator de risco apresentando o RR = 1,79 embora não tenha sido significativo devido à amplitude do intervalo de confiança. Para a forma BT, observou-se uma proteção vacinal de 76,1%.

A efetividade da vacina de BCG-ID foi maior para as formas multibacilares (BB/BL/LL) com 86% do que para as formas paucibacilares, aonde a proteção estimada foi de 53%.

**Tabela 13.** Efetividade da vacina BCG-ID contra a hanseníase, segundo as formas clínicas e classificação baciloscópica

FORMA CLÍNICA	NÚMERO DE CASOS	RR <sup>a</sup>	IC <sup>b</sup> (95%)	E.V <sup>c</sup> (%)	IC (95%)
<b>Classificação de Ridley-Jopling*</b>					
HI	13	1,08	(0,30 - 1,88)	-	-
BT	33	0,24	(0,12 - 0,47)	76	(53 - 88)
TT/NI	13	1,79	(0,40 - 7,97)	-	-
BB/BL/LL	13	0,14	(0,05 - 0,46)	86	(53,8 - 95,5)
<b>Classificação Baciloscópica**</b>					
PB	59	0,47	(0,29 - 0,77)	53	(23,0 - 71)
MB	13	0,14	(0,05 - 0,46)	86	(53,8 - 95,5)

a RR = Risco Relativo, b IC = Intervalo de Confiança (95%), c EV = Efetividade Vacinal

\*HI = indeterminada, TT = tuberculóide tuberculóide, NI = nodular infantil, BT = borderline tuberculóide,

BB = borderline borderline, BL = borderline lepromatosa, LL= lepromatosa lepromatosa

\*\*PB = Paucibacilar MB= Multibacilar

Na tabela 14, foi feita uma análise da efetividade vacinal do BCG, considerando a possibilidade de má classificação com relação à cicatriz vacinal. Assumindo que 5% dos indivíduos expostos ao BCG (sem cicatriz vacinal) pudessem ser falso negativos, a efetividade vacinal observada foi de 61,8% com pouca diferença daqueles em que a má classificação não foi considerada (61,6%). Quando se considerou os 10% de falso positivos entre aqueles indivíduos expostos ao BCG (com cicatriz vacinal), a efetividade vacinal foi de 55,3%, observando-se uma diminuição em 7% quando comparados àqueles em que o erro de classificação não foi considerado.

**Tabela 14.** Efetividade da vacina BCG-ID sem ajustamento, considerando a

população total de comunicantes, 5% de falso positivo e 10% de falso negativo.

	POPULAÇÃO TOTAL		FALSO NEGATIVO		FALSO POSITIVO	
	Doente	Sadio	Doente	Sadio	Doente	Sadio
<b>Exposto ao BCG</b>	39	429	40	435	37	162
<b>Não Exposto ao BCG</b>	33	119	32	113	35	386
<b>Efetividade Vacinal (%)</b>	62 (41,2 - 74,9)		62 (41,6 - 75,1)		55 (31,2 - 70,9)	

Na tabela 15, apresentou-se um resumo da análise estratificada para avaliar possíveis variáveis de confusão ou de interação, na associação entre BCG e hanseníase relacionados aos casos índices.

A presença de confundimento foi avaliada observando a diferença entre a Razão de Risco bruta (não ajustada) e a Razão de Risco de Mantel-Haenszel. Observou-se que a relação BCG e hanseníase sofreu variação quando se controlou pelo IB do caso índice (RR = 0,41) e número de pessoas por comodo do domicílio (RR = 0,41) quando comparadas à Razão de Risco não ajustada = 0,38, demonstrando assim a presença de confundimento, pois o controle da associação por estas variáveis diminuiu a efetividade vacinal em 4%. Nenhuma das variáveis analisadas neste momento sugeriram a presença de interação. As outras variáveis praticamente não apresentaram alteração entre as RR não ajustadas e as RR de Mantel-Haenszel.

**Tabela 15.** Estimação da razão de risco através da análise estratificada para detectar possíveis fatores de confundimento e interação segundo os fatores relacionados aos casos índices.

VARIÁVEL	RR ESTRATIFIAD O	<sup>b</sup> 95% IC	<sup>a</sup> RR AJUSTADO MANTEL- HAENZSEL	<sup>b</sup> 95% IC	<sup>c</sup> X <sup>2</sup> PARA INTERAÇÃ O	P VALOR
<i>Não Ajustada</i>	-	-	0,38	(0,25-0,59)	-	-
<i>Fatores relaciona- dos ao caso índice</i>	-	-	-	-	-	-
<i>Índice Baciloscópio</i>	-	-	0,41	(0,27-0,62)	-	-
0,51 - 1,83	-	-	-	-	-	-
2,0 - 2,98	0,18-	(0,05 - 0,62)	-	-	-	-
3,0 - 3,30	0,35	(0,17 - 0,70)	-	-	-	-
3,31 - 5,16	0,48	(0,27 - 0,87)	-	-	-	-
<i>Renda Familiar</i>						
Salário mínimos até 2 sal. mínimos acima de 2 sal. mínimis	- 0,38 0,47	- (0,23 - 0,60) (0,18 - 1,24)	0,39	(0,26 - 0,60)	0,18 - -	0,67 - -
<i>Escolaridade</i>	-	-	0,39	(0,25 - 0,59)	0,30	0,58
Analfabeto ou 1º grau incompleto	0,43	(0,25 - 0,72)	-	-	-	-
1º grau completo a 3º grau	0,33	(0,16 - 0,67)	-	-	-	-
<i>Nº de pessoas por cômodo</i>	-	-	0,41	(0,27 - 0,63)	0,57	0,45
2 ou mais	0,35	(0,19 - 0,64)	-	-	-	-
0 a 1	0,48	(0,27 - 0,86)	-	-	-	-

<sup>a</sup> Razão de Risco, <sup>b</sup> Intervalo de Confiança (95%), <sup>c</sup> Qui-quadrado

Na tabela 16 está apresentada a análise estratificada utilizando variáveis relacionadas aos comunicantes. Observou-se que o controle da efetividade vacinal pelas variáveis tipo de convivência do comunicante com o caso índice e mais de um doente multibacilar no domicílio sugeriu a presença de confundimento já que a Razão de Risco de Mantel-Haenszel de ambas as variáveis (0,40) diferiram da RR não ajustada (0,38).

O controle pelas variáveis idade do comunicante e tempo de convivência com o caso índice, sugeriu a presença de interação pois a associação BCG e hanseníase foi diferenciada nos estratos e o valor de p para interação foi significativo ou seja,  $p < 0,05$ .

**Tabela 16.** Estimacão da razão de risco através da análise estratificada para detectar possíveis fatores de confundimento e interao segundo os fatores relacionados aos comunicantes

VARIÁVEL	<sup>A</sup> RR	<sup>B</sup> 95% IC	RR AJUSTADO	<sup>B</sup> 95% IC	INTERAO	P VALOR
	ESTRATIFICADO		MANTEL- HAENZSEL			
<b>Não ajustada</b>	-	-	0,38	(0,25-0,59)	-	-
<b>Fatores relacionados aos comunicantes</b>	-	-	-	-	-	-
<b>Idade (anos)</b>	-	-	0,37	(0,23- 0,59)	12,40	0,0
0 - 9	0,39	(0,18 - 0,85)	-	-	-	-
10 - 18	0,11	(0,04 - 0,30)	-	-	-	-
19 - 28	1,32	(0,51 - 3,46)	-	-	-	-
<b>Sexo</b>	-	-	0,38	(0,25- 0,59)	1,94	0,164
Masculino	0,29	(0,17 - 0,51)	-	-	-	-
Feminino	0,54	(0,28 - 1,06)	-	-	-	-
<b>Parentesco</b>	-	-	0,39	(0,25- 0,59)	0,89	0,35
Consanguíneo	0,43	(0,27 - 0,70)	-	-	-	-
Não consanguíneo	0,26	(0,10 - 0,67)	-	-	-	-
<b>Tipo de convivência</b>	-	-	0,40	(0,26- 0,63)	0,96	0,33
Extradomiciliar	0,36	(0,22 - 0,59)	-	-	-	-
Intradomiciliar	0,62	(0,24 - 1,64)	-	-	-	-
<b>Tempo de convivência (anos)</b>	-	-	0,39	(0,25- 0,62)	8,53	0,03
0 a 4	2,07	(0,28 - 15,22)	-	-	-	-
5 a 8	0,35	(0,15 - 0,82)	-	-	-	-
9 a 16	0,15	(0,06 - 0,38)	-	-	-	-
17 a 28	0,70	(0,29 - 1,65)	-	-	-	-
<b>Doentes MB** na família</b>	-	-	0,40	(0,26- 0,61)	0,38	0,54
Apenas o caso ndice	0,32	(0,15 - 0,71)	-	-	-	-
O caso ndice e mais um	0,43	(0,26 - 0,72)	-	-	-	-

<sup>a</sup> = Razão de Risco, <sup>b</sup> = Intervalo de Confiança (95%), <sup>c</sup> = Qui-quadrado \*\* Multibacilar

A estratificao segundo as respostas aos testes cutâneos, apresentou uma Razão de Risco não ajustada diferente para cada grupo de análise. Isso

ocorreu devido à quantidade diferente de indivíduos em cada grupo avaliado. Observou-se porém que, quando se controlou a associação estudada por estas variáveis não foram encontradas evidências da presença de confundimento, já que as RR brutas diferiram muito pouco das RR de Mantel-Haenszel (tabela 17).

**Tabela 17.** Estimação da razão de risco através da análise estratificada segundo a reatividade aos testes cutâneos

VARIÁVEL	<sup>a</sup> RR NÃO AJUSTADO	RR ESTRATIFICADO	<sup>b</sup> 95% IC	RR AJUSTADO MANTEL-HAENSZEL	95% IC	<sup>c</sup> X <sup>2</sup> PARA INTERAÇÃO	P VALOR
<b>Testes cutâneos</b>	-	-	-	-	-	-	-
<b>Mitsuda</b>	0,44	-	-	0,43	(0,26- ,68)	0,46	0,50
Positivo	-	0,39	(0,22- 0,68)	-	-	-	-
Negativo	-	0,55	(0,24-1,26)	-	-	-	-
<b>PPD</b>	0,32	-	-	0,32	(0,15-0,68)	2,86	0,10
Positivo	-	0,18	(0,06-0,52)	-	-	-	-
Negativo	-	0,68	(0,38-1,32)	-	-	-	-
<b>Fernandez</b>	0,24	-	-	0,22	(0,08- ,63)	0,04	0,84
Positivo	-	0,24	(0,06-0,92)	-	-	-	-
Negativo	-	0,19	(0,04-0,99)	-	-	-	-

<sup>a</sup> Razão de Risco, <sup>b</sup> Intervalo de Confiança (95%), <sup>c</sup> Qui-quadrado

Na tabela 18, através da análise univariada procurou-se obter os valores de p com a finalidade de se avaliar a contribuição de cada variável no modelo, ou seja, os valores observados com ( $p < 0,05$ ), indicam que estas variáveis apresentam valores  $\beta$  diferentes de zero e portanto, elas são úteis para explicar a associação entre BCG e hanseníase.

**Tabela 18.** Razões de riscos brutas para efetividade do BCG-ID na hanseníase de acordo com modelo de regressão de Poisson nos dois prováveis tempos de



infectividade do caso índice, com respectivos intervalos de 95% de confiança e valores de p para os coeficientes estimados.

		MODELO UNIVARIADO					
		TEMPO 1			TEMPO 2		
VARIÁVEIS	CATEGORIAS	Razão de Risco	IC (95%)	p-valor	Razão de Risco	IC (95%)	p-valor
BCG	Sem cicatriz	1,00 *	-	-	1,00 *	-	-
	Com cicatriz	0,32	(0,20 - 0,52)	<.001	0,35	(0,22 - 0,55)	<.001
Índice Baciloscópio	0,5 a 1,83	1,00 *	-	-	1,00 *	-	-
	2,0 a 2,98	2,38	(0,64 - 8,79)	0,194	2,42	(0,66 - 8,96)	0,18
	3,0 a 3,30	4,36	(1,32 - 14,36)	0,016	4,42	(1,34 - 14,6)	0,015
	3,31 a 5,16	6,89	(2,11 - 22,5)	0,001	7,25	(2,22 - 23,6)	0,001
Convivência	0 a 1 pessoa por cômodo	1,00 *	-	-	1,00 *	-	-
	2 pessoas ou mais por cômodo	2,00	(1,26 - 3,19)	<.001	1,93	(1,21 - 3,07)	0,006
Doentes Multibacilares na família	Apenas o caso índice	1,00 *	-	-	1,00 *	-	-
	O caso índice e um ou mais	2,17	(1,28 - 3,67)	0,004	2,18	(1,29 - 3,68)	0,004
Tipo de convivência	Extra domiciliar	1,00 *	-	-	1,00 *	-	-
	Intradomiciliar	1,78	(1,05 - 3,01)	0,032	1,72	(1,02 - 2,91)	0,04
Grupo etário	0 a 9 anos	1,00 *	-	-	1,00 *	-	-
	10 a 18 anos	1,02	(0,58 - 1,79)	0,95	0,99	(0,56 - 1,74)	0,97
	19 a 28 anos	0,91	(0,50 - 1,64)	0,75	0,90	(0,50 - 1,62)	0,72

\* Categoria de Referência

<sup>a</sup> Tempo 1 = 3 anos antes do início do tratamento do caso índice

<sup>b</sup> Tempo 2 = 10 anos antes do início do tratamento do caso índice

<sup>c</sup> EV = Efetividade Vacinal      <sup>d</sup> IC = Intervalo de Confiança (95%)

Na tabela 19, após o ajustamento e a remoção do efeito das variáveis de confusão, observou-se que o valor da Razão de Risco na associação entre BCG e hanseníase foi de 0,41, enquanto que na análise univariada esta razão foi de 0,32, demonstrando assim que as variáveis de confundimento estavam superestimando o valor da Razão de Risco na associação estudada.

**Tabela 19.** Razões de riscos ajustadas para efetividade do BCG-ID na hanseníase de acordo com modelo de regressão de Poisson nos dois prováveis tempos de infectividade do caso índice, com respectivos intervalos de 95% de

confiança e valores de p para os coeficientes estimados.

		MODELO MULTIVARIADO					
		TEMPO 1			TEMPO 2		
VARIÁVEIS	CATEGORIAS	Razão de Risco	IC (95%)	p-valor	Razão de Risco	IC (95%)	p-valor
BCG	Sem cicatriz	1,00 *	-	-	1,00 *	-	-
	Com cicatriz	0,41	(0,25 - 0,66)	<.001	0,43	(0,26 - 0,71)	<.001
Índice Baciloscópio	0,5 a 1,83	1,00 *	-	-	1,00 *	-	-
	2,0 a 2,98	2,27	(0,61 - 8,41)	0,22	2,33	(0,66 - 8,63)	0,20
	3,0 a 3,30	4,30	(1,30 - 14,31)	0,017	4,30	(1,29 - 14,3)	0,017
	3,31 a 5,16	5,62	(1,70 - 18,6)	0,005	6,00	(1,81 - 19,8)	0,003
Convivência	0 a 1 pessoa por cômodo	1,00 *	-	-	1,00 *	-	-
	2 pessoas ou mais por cômodo	1,68	(1,03 - 2,73)	0,038	1,60	(0,98 - 2,60)	0,05
Doentes Multibacilares na família	Apenas o caso índice	1,00 *	-	-	1,00 *	-	-
	O caso índice e um ou mais	1,67	(0,95 - 2,90)	0,07	1,65	(0,95 - 2,87)	0,07
Tipo de convivência	Extra domiciliar	1,00 *	-	-	1,00 *	-	-
	Intradomiciliar	1,84	(1,08 - 3,15)	0,026	1,76	(1,03 - 3,02)	0,03
Grupo etário	0 a 9 anos	1,00 *	-	-	1,00 *	-	-
	10 a 18 anos	0,98	(0,56 - 1,74)	0,95	0,98	(0,56 - 1,74)	0,95
	19 a 28 anos	1,05	(0,58 - 1,91)	0,87	1,06	(0,58 - 1,93)	0,86

\*Categoria de Referência

<sup>a</sup> Tempo 1 = 3 anos antes do início do tratamento do caso índice <sup>b</sup> Tempo 2 = 10 anos antes do início do tratamento do caso índice <sup>c</sup> EV = Efetividade Vacinal <sup>d</sup> IC = Intervalo de Confiança (95%)

Na tabela 20 ajustou-se o modelo introduzindo o termo de interação para avaliar qual a sua contribuição na análise da efetividade do BCG e observou-se que com a introdução do termo de interação a Razão de Risco relacionada com a exposição ao BCG assumiu valor de 0,46 demonstrando assim uma diminuição de 14% na efetividade vacinal quando comparado ao 0,32 do modelo univariado.

**Tabela 20.** Razões de riscos ajustadas para efetividade do BCG-ID na hanseníase de acordo com modelo de regressão de Poisson nos dois prováveis tempos de infectividade do caso índice, com respectivos intervalos de 95% de confiança e valores de p para os coeficientes estimados.

		MODELO MULTIVARIADO COM O TERMO DE INTERAÇÃO					
		TEMPO 1			TEMPO 2		
VARIÁVEIS	CATEGORIAS	Razão de Risco	IC (95%)	p-valor	Razão de Risco	IC (95%)	p-valor
BCG	Sem cicatriz	1,00 *	-	-	1,00 *	-	-
	Com cicatriz	0,46	(0,19 - 1,09)	0,08	0,48	(0,20 - 1,13)	0,09
Índice Baciloscópio	0,5 a 1,83	1,00 *	-	-	1,00 *	-	-
	2,0 a 2,98	2,31	(0,62 - 8,56)	0,21	2,40	(0,65 - 8,89)	0,19
	3,0 a 3,30	4,35	(1,31 - 14,4)	0,016	4,39	(1,32 - 14,6)	0,016
	3,31 a 5,16	5,84	(1,76 - 19,4)	0,004	6,22	(1,32 - 14,6)	0,003
Convivência	0 a 1 pessoa por cômodo	1,00 *	-	-	1,00 *	-	-
	2 pessoas ou mais por cômodo	1,77	(1,08 - 2,90)	0,023	1,68	(1,03 - 2,73)	0,038
Doentes Multibacilares na família	Apenas o caso índice	1,00 *	-	-	1,00 *	-	-
	O caso índice e um ou mais	1,33	(0,75 - 2,36)	0,33	1,34	(0,76 - 2,38)	0,31
Tipo de convivência	Extra domiciliar	1,00 *	-	-	1,00 *	-	-
	Intradomiciliar	1,89	(1,10 - 3,24)	0,020	1,82	(1,07 - 3,12)	0,03
Grupo etário	0 a 9 anos	1,00 *	-	-	1,00 *	-	-
	10 a 18 anos	1,63	(0,69 - 3,87)	0,27	1,56	(0,66 - 3,70)	0,50
	19 a 28 anos	0,50	(0,16 - 1,58)	0,08	0,50	(0,16 - 1,60)	0,24
Grupo etário	Termo de interação						
	BCG x 0-9 anos	1,00 *	-	-	1,00 *	-	-
	BCG x 10-18 anos	0,21	(0,05 - 0,84)	0,027	0,23	(0,06 - 0,91)	0,03
	BCG x 19 - 28 anos	3,35	(0,88 - 12,74)	0,076	3,30	(0,87 - 12,5)	0,07

\*Categoria de Referência

<sup>a</sup> Tempo 1 = 3 anos antes do início do tratamento do caso índice <sup>b</sup> Tempo 2 = 10 anos antes do início do tratamento do caso índice <sup>c</sup> EV = Efetividade Vacinal <sup>d</sup> IC = Intervalo de Confiança (95%)

Na tabela 21, após o procedimento de stepwise as variáveis que ficaram no modelo explicando a associação entre BCG e hanseníase foram o índice baciloscópico do caso índice antes de iniciar tratamento específico para hanseníase, a condição de convivência e tipo de convivência do comunicante com o caso índice. O termo de interação permaneceu no modelo indicando que era importante considerar a idade do comunicante na avaliação da efetividade do BCG na hanseníase.

**Tabela 21.** Razões de riscos após stepwise para avaliar a efetividade do BCG-ID na hanseníase de acordo com modelo de regressão de Poisson nos dois prováveis tempos de infectividade do caso índice, com respectivos intervalos de 95% de confiança e valores de p para os coeficientes estimados.

		MODELO APÓS STEPWISE					
		TEMPO 1			TEMPO 2		
VARIÁVEIS	CATEGORIAS	Razão de Risco	IC (95%)	p-valor	Razão de Risco	IC (95%)	p-valor
BCG	Sem cicatriz	1,00 *	-	-	1,00 *	-	-
	Com cicatriz	0,45	(0,19 - 1,07)	0,07	0,47	(0,20 - 1,11)	0,09
Índice Baciloscópico	0,5 a 1,83	1,00 *	-	-	1,00 *	-	-
	2,0 a 2,98	2,34	(0,63 - 8,67)	0,20	2,44	(0,66 - 9,03)	0,18
	3,0 a 3,30	4,57	(1,39 - 15,1)	0,01	4,63	(1,40 - 15,3)	0,012
	3,31 a 5,16	6,29	(1,92 - 20,6)	0,002	6,73	(2,05 - 22,1)	0,002
Convivência	0 a 1 pessoa por cômodo	1,00 *	-	-	1,00 *	-	-
	2 pessoas ou mais por cômodo	1,87	(1,16 - 3,02)	0,01	1,76	(1,09 - 2,84)	0,020
Tipo de convivência	Extra domiciliar	1,00 *	-	-	1,00 *	-	-
	Intradomiciliar	1,86	(1,09 - 3,18)	0,02	1,80	(1,06 - 3,08)	0,03
	0 a 9 anos	1,00 *	-	-	1,00 *	-	-
	10 a 18 anos	1,70	(0,71 - 4,02)	0,23	1,63	(0,69 - 3,86)	0,27
	19 a 28 anos	0,47	(0,15 - 1,48)	0,20	0,47	(0,15 - 1,49)	0,20
Grupo etário	Termo de interação						
	BCG x 0-9 anos	1,00 *	-	-	1,00 *	-	-
	BCG x 10-18 anos	0,20	(0,05 - 0,79)	0,02	0,22	(0,05 - 0,85)	0,03
	BCG x 19 - 28 anos	3,55	(0,94 - 13,4)	0,06	3,45	(0,92 - 13,1)	0,06

\*Categoria de Referência

<sup>a</sup> Tempo 1 = 3 anos antes do início do tratamento do caso índice    <sup>b</sup> Tempo 2 = 10 anos antes do início do tratamento do caso índice    <sup>c</sup> EV = Efetividade Vacinal    <sup>d</sup> IC = Intervalo de Confiança (95%)

Na tabela 22, observou-se que a vacina BCG-ID recebida nos primeiros anos de vida ofereceu diferentes níveis de proteção para as diferentes faixas etárias dos comunicantes de casos índices com as formas multibacilares da hanseníase. Notou-se também uma pequena variação na efetividade da vacina nos dois tempos de análise, sendo que em contatos com idade entre 0 a 9 anos a proteção conferida foi de 55% no tempo 1 e de 53% no tempo 2. Na faixa etária de 10 a 19 anos a proteção conferida foi de 91% no tempo 1 e 90% no tempo 2. Para aqueles com idade entre 20 a 28 anos a vacina BCG recebida na infância como proteção contra as formas graves da tuberculose, não conferiu nenhuma proteção contra a hanseníase ambos os tempos de análise.

**Tabela 22.** Efetividade do BCG-ID na hanseníase de acordo com modelo de regressão de Poisson\* nos dois prováveis tempos de infectividade do caso índice.

Grupo etário (anos)	TEMPO 1					TEMPO 2				
	Coeficiente	Desvio Padrão	p valor	<sup>c</sup> EV (%)	<sup>d</sup> IC (95%)	Coeficiente	Desvio Padrão	p valor	EV (%)	IC (95%)
<b>0 a 9</b>	-0,792	0,441	0,073	55	(-7,5 - 81)	-0,758	0,442	0,086	53	(-11 - 80)
<b>10 a 19</b>	-1,611	0,702	0,022	91	(21 - 95)	-1,533	0,702	0,029	90	(15 - 95)
<b>20 a 28</b>	1,265	0,678	0,062	-60	(-124 - 6,2)	1,243	0,678	0,067	-62	(-1209 - 8,2)
<b>Deviância 609 gl = 358,681</b>					<b>Deviância 609 gl = 297,370</b>					
<b>Razão de Verossimilhança 1 gl = 5,577 p = 0,018</b>					<b>Razão de Verossimilhança 1 gl = 7,604</b>					
					<b>p = 0,022</b>					

\* Controlado para idade, tipo de convivência com o caso índice, número de pessoas por cômodo da casa, IB do caso índice e mais de um doente multibacilar na família.

<sup>a</sup> Tempo 1 = 3 anos antes do início do tratamento do caso índice até a última data de exame no serviço.

<sup>b</sup> Tempo 2 = 10 anos antes do início do tratamento do caso índice até a última data de exame no serviço.

<sup>c</sup> EV = Efetividade Vacinal      <sup>d</sup> IC = Intervalo de Confiança (95%)

## **DISCUSSÃO**

## VI. DISCUSSÃO

A população de contatos incluída neste estudo apresentou uma característica especial, que a diferenciou das demais populações incluídas em outros estudos realizados até o momento com a finalidade de avaliar a efetividade do BCG na hanseníase.

Esta população foi composta apenas por contatos de casos índices baciloscopicamente positivos, totalizando 620 comunicantes, desses, 468 (75,5%) tinham cicatriz de BCG e 152 (24,5%) não apresentavam cicatriz vacinal. Com a finalidade de garantir que todos tivessem tido a mesma oportunidade de receber a vacina BCG-ID na infância selecionou-se apenas aqueles com idade entre 1 a 28 anos. Observou-se um maior número de indivíduos com cicatriz de BCG na faixa etária de 0 a 9 anos quando comparados àqueles com idade acima de 10 anos. Certamente esse achado deve-se ao fato de que a vacina BCG-ID atualmente tem uma cobertura mais ampla do que há 20 anos atrás.

Esses indivíduos, em sua grande maioria, eram contatos intradomiciliares e tinham laços de consanguinidade com o caso índice. Este fato pode ser justificado pelos critérios estabelecidos para o exame de contatos, onde apenas indivíduos referidos pelo paciente como tendo contato diário ou esporádico foram agendados para comparecer ao exame médico.

O tempo de convivência que o comunicante tinha com o caso índice, praticamente foi igual à idade já que, a grande maioria deles tinham laços de consanguinidade com o caso índice e conviviam no mesmo domicílio que a fonte de contágio. Assim, optou-se por não incluir a variável tempo de convivência com o caso índice na análise do modelo.

Esses comunicantes conviviam em domicílios que concentravam em torno de 2 ou mais pessoas por cômodo e com uma renda familiar mensal média em torno de até 2 salários mínimos mensais.

Detectou-se 72 casos de hanseníase entre estes contatos sendo, 56 (9,03%) casos co-prevalentes e 16 (2,58%) casos incidentes. Esses casos faziam parte de 25% das famílias examinadas.

A inclusão dos casos co-prevalentes na análise da efetividade vacinal, provavelmente poderia despertar um questionamento do tipo:

*Poderiam os casos co-prevalentes serem considerados casos índices, se tivessem tido a oportunidade de serem diagnosticados antes?*

Primeiramente, justificamos que durante todo o desenvolvimento do estudo, tomamos o cuidado de considerar como caso índice os doentes multibacilares da família ou seja, se após o exame dermatológico da família de um caso índice paucibacilar, fosse feito o diagnóstico de um comunicante com uma das formas multibacilares da hanseníase, esse novo doente seria então considerado como caso índice, passando o outro (o paucibacilar) à condição de caso secundário (co-prevalente). Levou-se em consideração também, a idade do comunicante, principalmente quando este era diagnosticado com hanseníase multibacilar. Observou-se que em todos os casos diagnosticados entre os comunicantes com a forma clínica multibacilar, a idade foi sempre menor que a idade do caso índice.

Assim, pelo conhecimento prévio da epidemiologia e das características da transmissão do *M.leprae*, adotou-se a estratégia de não sacrificar-se a informação potencialmente presente nos casos co-prevalentes. Neste caso, interpretou-se esse contato como tendo adoecido a partir do contágio com o caso índice, embora não se tenha, com precisão, o tempo de doença e, em consequência, não se possa estimar, com exatidão, o tempo até o adoecimento.

As taxas de adoecimento foram avaliadas independente do status vacinal. Observou-se um maior número de casos no momento do diagnóstico do caso índice (casos co-prevalentes), do que durante o período de acompanhamento (casos incidentes). Isto é justificado pelos casos acumulados durante o período infectante dos casos índices antes do diagnóstico.

A taxa de adoecimento segundo gênero foi diferenciada apenas para os casos incidentes, onde observou-se uma taxa praticamente 2 vezes maior entre indivíduos do sexo masculino quando comparados àqueles do sexo feminino.

Embora o mesmo fato não tenha sido observado entre os casos co-prevalentes e no total de casos, alguns autores como Bechelli (1956), Doull et al. (1942) e Noordeen (1975) também relataram taxas de incidência de hanseníase maiores no sexo masculino, tanto na população geral, como em contatos domiciliares quando comparadas às taxas para o sexo feminino nestas mesmas populações.



A taxa de adoecimento avaliada sem considerar o status vacinal não foi diferenciada segundo grupo etário entre os casos co-prevalentes. Porém, entre os casos incidentes, observou-se um risco de adoecer 3 vezes maior para indivíduos tanto no grupo etário de 10 a 18 anos, como no de 19 a 28 anos quando comparados a crianças com idade entre 0 a 5 anos. Provavelmente, a ocorrência desse fato deveu-se ao tempo variável de latência do bacilo. Pois, segundo alguns autores (Bechelli (1936); Prasad & Ali (1967); Beers (1996)), esse tempo de latência pode variar entre 3 a 10 anos. Acreditamos também que as crianças, por terem se infectado mais precocemente, já se encontravam doentes quando compareceram para o exame médico. Os comunicantes das faixas etárias maiores, provavelmente, se infectaram mais tardiamente. Tal fato fez com que o adoecimento ocorresse durante o período de seguimento ( casos incidentes).

A consanguinidade com o caso índice foi fator de risco para desenvolver hanseníase quando comparada aos não consanguíneos entre os casos co-prevalentes. A consanguinidade relacionada ao desenvolvimento de hanseníase já foi referida por Sharma (1968) que, avaliando o significado epidemiológico da hanseníase dentro do ambiente familiar, observou uma maior proporção de casos secundários de hanseníase entre aqueles que tinham relação de consanguinidade com o caso índice. O autor discutiu a possibilidade de que a suscetibilidade para desenvolver hanseníase tivesse como base a hereditariedade. Por outro lado, o autor comenta também que a duração de contato com o caso índice entre aqueles consanguíneos, principalmente durante a infância, é muito maior do que para aqueles sem relações de consanguinidade com o caso índice. Assim, segundo o autor, avaliar o papel que a hereditariedade teria no adoecimento com hanseníase, observando-se unicamente a consanguinidade, seria uma tarefa bastante difícil.

Quando se analisou as variáveis sócio-econômicas, observou-se que, quando os comunicantes conviviam com casos índices cuja renda familiar mensal era de até 2 salários mínimos, o risco de desenvolver hanseníase foi 3,4 vezes maior entre os casos co-prevalentes. Para os casos incidentes, esse risco não foi observado. Porém, de um modo geral, para todos os casos detectados no estudo, o risco foi 2 vezes maior entre aqueles cuja renda familiar mensal era de até 2 salários mínimos, quando comparados com as famílias com renda mensal maior do que 2 salários mínimos. Esse fato foi observado nos dois tempos de análise.

É interessante observar que para os casos incidentes, a baixa situação sócio-econômica e o convívio com mais de um doente multibacilar na família se apresentaram como fatores de proteção. Tal achado nos levou a acreditar que as condições precárias de vida, associadas à convivência com mais de uma fonte de contágio no domicílio, favoreceram o aparecimento dos sintomas mais precocemente, justificando o risco observado entre os casos que já se encontravam doentes no momento do primeiro exame médico (co-prevalentes).

Na avaliação da taxa de adoecimento para todos os 72 casos detectados no estudo observou-se que a distribuição espacial e a concentração de indivíduos no ambiente familiar também influenciaram na taxa de adoecimento, que foi praticamente 2 vezes maior para contatos que tinham mais de 2 pessoas coabitando o mesmo cômodo da casa.

Segundo Ponnighaus et al (1994), embora até o momento não tenha sido possível separar e identificar o componente crítico do meio sócio-econômico que influencia na ocorrência de casos acredita-se que, uma superpopulação doméstica, particularmente noturna, fornece as condições ideais para a infecção, seja por gotículas, seja por contato cutâneo. Somando-se a esses a desnutrição que reduz a imunidade celular.

Observou-se, também, que de um modo geral os contatos intradomiciliares apresentam um risco praticamente 2 vezes maior de adoecer quando comparados àqueles extradomiciliares. Esse dado também foi confirmado por Fine et al. (1997) que, em seu estudo para avaliar os fatores de risco para hanseníase em comunicantes intradomiciliares no norte de Malawi, referiram que 11% dos casos incidentes foram atribuídos ao fato do indivíduo viver no mesmo domicílio que o caso índice.

Apesar do risco de desenvolver hanseníase não ser explicado apenas pela exposição a um caso contagioso, atribuiu-se à carga bacilar do caso índice um papel importante no mecanismo de transmissão da hanseníase. Assim, admitiu-se também, que a carga bacilar do caso índice, ou seja, a quantidade de bacilo que o comunicante estava recebendo antes que o caso índice iniciasse seu tratamento, pode ser um importante fator de risco, pois observou-se um aumento gradativo no risco de desenvolver hanseníase, à medida em que a carga bacilar do caso índice apresentava valores mais elevados. Esse risco praticamente foi semelhante

quando avaliou-se o tempo de convivência como provável tempo de exposição ao bacilo, 3 ou 10 anos.

Nossos achados são concordantes com Vuayakumaran et al. (1998), que em estudo realizado com o objetivo de avaliar a transmissão da hanseníase entre comunicantes intradomiciliares de pacientes multibacilares, também observou que quando o índice bacteriológico do caso índice foi maior que 2, o Risco Relativo entre comunicantes foi 3 vezes maior, quando comparados àqueles que conviviam com casos índices cujo índice baciloscópio era menor que 2,0.

Quando se avaliou a taxa de adoecimento, segundo status vacinal, incluindo todos os 72 casos detectados no estudo, observou-se que o risco de adoecer foi 3 vezes maior no grupo sem cicatriz vacinal ( não expostos), do que no grupo com cicatriz vacinal (expostos) . Quando avaliou-se essa mesma taxa para os 16 casos incidentes observou-se que o risco de desenvolver uma das formas de hanseníase foi 7 vezes maior entre aqueles sem cicatriz de BCG quando comparados àqueles com cicatriz vacinal. Segundo Lombardi et al (1995), em estudo de caso controle realizado em São Paulo, o risco de desenvolver hanseníase para aqueles sem cicatriz de BCG foi 10 vezes maior do que para aqueles com cicatriz vacinal.

Em nosso estudo, no momento do primeiro exame médico, 12 crianças (10 com cicatriz de BCG e 2 sem cicatriz de BCG) foram diagnosticadas com hanseníase nodular infantil. A idade média no momento do diagnóstico foi de 3 anos, todos pertencentes à faixa etária de 0 a 9 anos. Essas crianças provavelmente nascidas a partir de 1982, (época em que a Divisão Nacional de Pneumologia Sanitária, atendendo recomendação da Comissão de Peritos em Epidemiologia e Profilaxia da Tuberculose, recomenda, em Portaria, que a população alvo do programa de vacinação BCG era prioritariamente os menores de 1 (um) ano, devendo a vacinação abranger a faixa etária de 0 (zero) a 4 (quatro) anos). Assim, certamente esses casos com a forma clínica nodular infantil receberam a vacina BCG-ID antes de serem infectados com o *M.leprae*.

Entre os 12 casos com hanseníase nodular infantil, apenas 2 crianças necessitaram de tratamento específico para hanseníase paucibacilar (uma porque não houve regressão da lesão após o período de 1 ano de acompanhamento e outra porque apresentou grande número de lesões espalhadas pelo tegumento no momento do diagnóstico). No restante que foram acompanhadas por um período

médio de um ano, com exame clínico mensal, observou-se involução espontânea da lesão ou seja, cura espontânea.

Considerando que esses casos de hanseníase nodular infantil detectados em nosso estudo se comportaram como lesão primária de hanseníase, assemelhando-se à lesão primária da tuberculose, optou-se por avaliar a taxa de adoecimento entre os casos co-prevalentes e total de casos segundo o status vacinal em dois grupos distintos: Grupo 1, admitindo que os 10 casos de HNI que tiveram cura espontânea eram sadios. Grupo 2, admitindo que os 10 casos de HNI que tiveram cura espontânea eram doentes. A comparação dos dois grupos segundo status vacinal demonstrou pouca variabilidade nos valores da taxa de adoecimento. Assim, toda a análise dos dados foi feita considerando os 10 casos de HNI como doentes.

Em estudo realizado por Lara et al (1956) com crianças nascidas num santório da cidade de Culión, nas Filipinas, que viveram a maior parte de suas vidas em ambiente infectado com *M.leprae*, os autores observaram que em 347 crianças que desenvolveram a forma clínica nodular infantil, denominada pelos autores como “lepra tuberculóide primária”, 287 crianças foram acompanhados por um período de 24 anos. Os autores correlacionaram o curso da doença com a morfologia clínica da lesão inicial, a baciloscopia, a reação de lepromina e a histopatologia e, os achados do referido estudo reforçam a natureza benigna dessa forma clínica.

Os autores relataram um percentual de 77,7% de cura completa dos casos em um período de 3,25 anos de observação sem que fosse necessário o tratamento específico para hanseníase. Eles observaram, também, uma boa correlação entre a involução das lesões e a intensa reatividade à lepromina. Em nosso estudo o percentual de cura foi de 83,3%.

Uma das limitações do presente estudo foram as perdas ocorridas até o final do 5º ano de seguimento, sendo de 22,4% no grupo de expostos ao BCG e de 33,6% no grupo de não expostos ao BCG. A diferença entre os dois grupos foi de 11,2% a mais de perdas entre os não expostos, essa limitação poderia subestimar a taxa de adoecimento e superestimar a efetividade vacinal encontradas. Porém, é necessário ressaltar que todos os comunicantes foram orientados sobre os primeiros sinais e sintomas da hanseníase, bem como sobre a necessidade de procurar o serviço caso alguns desses sinais fossem

observados além do que, o acompanhamento dos casos índices foi mantido pelo serviço já que, a grande maioria destes permaneceram em controle anual por um período mínimo de 5 anos. Isto nos possibilita inferir que a chance de adoecimento foi muito pequena para aqueles que foram perdidos durante o seguimento.

Outro achado interessante deste estudo foi que os casos (contatos que adoeceram) se concentraram de forma significativa no primeiro ano do diagnóstico do caso índice, sendo praticamente ausente após o quarto ano de acompanhamento, sugerindo que a fonte de infecção principal nos comunicantes de pacientes multibacilares se concentra no ambiente familiar. Isto porque uma vez tratado o caso índice, a probabilidade de adoecimento entre seus contatos tende a diminuir. No entanto, embora mais raros, os casos secundários, continuaram a ocorrer.

Logo, a densidade de incidência entre aqueles casos que adoeceram durante o seguimento, também foi maior para aqueles não expostos ao BCG e apresentou variação com o tempo de acompanhamento de cada indivíduo na coorte, atingindo valores significativos durante os 3 primeiros anos do período, negativando no quarto ano e mantendo-se negativo até o quinto ano. Embora o tempo médio de seguimento de nosso estudo tenha sido de 3 anos, dados similares também foram observados por Vuayakumaran et al. (1998). Os autores relataram que a incidência entre contatos foi maior durante os 3 primeiros anos de acompanhamento, após o qual houve um acentuado declínio.

Quando se avaliou a proteção do BCG contra as diferentes formas clínicas da hanseníase, observou-se que a vacina BCG não conferiu proteção contra a forma indeterminada e atuou como risco para as formas tuberculóide e nodular infantil. Embora a observação desses dados deva ser feita com certa ressalva devido a não significância estatística, sabe-se que quando se faz detecção ativa, o diagnóstico das formas paucibacilares aumenta devido ao grande número de indivíduos que são diagnosticados, inclusive com as formas resistentes da hanseníase que, em alguns casos, se curariam espontaneamente ou seja, o indivíduo consegue debelar a infecção sem necessitar de tratamento específico para hanseníase. Muliyl et al (1991) em estudo de caso controle realizado na Índia para avaliar a associação BCG e hanseníase, relataram uma OR de 2,7

para hanseníase indeterminada e concluíram que o BCG parecia aumentar o risco para esta forma clínica.

Bagshawe et al (1989) relataram também uma manifestação acelerada da forma TT em crianças, quando vacinadas com BCG com menos de 5 anos de idade. Os autores discutiram a possibilidade de que uma estimulação imune induzida pelo BCG possa ter precipitado o desenvolvimento desta forma clínica em crianças infectadas precocemente com o *M.leprae*.

A proteção conferida para a forma BT em nosso estudo foi de 76%. Esses dados também concordam com Bagshawe et al (1989), que relatam em seu estudo uma proteção de 63% para a forma borderline tuberculose (BT).

Com relação à classificação segundo o índice baciloscópico que os comunicantes apresentavam no momento em que foram diagnosticados como caso de hanseníase (multi ou paucibacilar), a efetividade do BCG foi maior para as formas multibacilares (86%), do que para as formas paucibacilares (53%).

A maior proteção para as formas multibacilares também foi relatada em estudos realizados na Venezuela por Convit et al (1993), onde os autores observaram 26% de proteção para as formas paucibacilares e 76% de proteção para as formas multibacilares. Em outro estudo realizado por Ponnighaus et al. (1992) os autores relataram 51% de proteção para as formas paucibacilares e 84% de proteção para as formas multibacilares.

Segundo Boelens et al. (1995), a vacina BCG influencia no tipo de hanseníase que o indivíduo vai desenvolver, pois o comunicante intradomiciliar com cicatriz de BCG após a exposição a um caso de hanseníase tem mais chance de desenvolver a forma paucibacilar da doença. Este conceito, tem embasado numerosos estudos utilizando o BCG não só em contatos, como em demais doentes para induzir formas clínicas mais resistentes. Portanto, acreditamos que essa mudança no estado imune do indivíduo deveria ser considerada mais como uma proteção conferida pela vacina BCG do que como a ausência dela.

Considerando situações hipotéticas no erro de classificação com relação ao status vacinal, constatamos que a probabilidade de erro de leitura da cicatriz de BCG, (considerar como cicatriz de BCG uma cicatriz provocada por outra vacina - falso positivo), ocasionou uma pequena modificação na efetividade da vacina (55%), quando comparada àqueles em que o erro de classificação não foi

considerado (62%). Assim, acredita-se que é pouco provável que a má classificação tenha introduzido um viés importante nos resultados observados.

A análise estratificada utilizada com a finalidade de controlar os possíveis fatores de confundimento presentes na associação entre BCG e hanseníase, mostrou que o índice baciloscópio do caso índice antes de iniciar o tratamento, o número de pessoas por cômodo no domicílio, o número de doentes multibacilares na família e o tipo de convivência que o contato tinha com o caso índice poderiam estar ocasionando confundimento na análise da efetividade vacinal. Observou-se também evidências de que a interação estava presente quando se controlou pela variável idade do contato no início do estudo.

Assim, quando o modelo multivariado de Poisson foi ajustado controlando-se por todos os fatores de confundimento e com a inclusão do termo de interação, o modelo final indicou que a interação da idade com a variável de exposição deveria estar presente. Desse modo, a efetividade do BCG na hanseníase apresentou diferentes valores para as diferentes faixas etárias que o contato pertencia.

Portanto, a proteção que o BCG conferiu para contatos de casos índices multibacilares, nas diferentes faixas etárias e nos dois tempos de convivência analisados foi de 55% no tempo 1 e de 53% no tempo 2 no grupo de 0 a 9 anos. Quando se observa o intervalo de confiança, deve-se considerar que para este grupo etário houve uma grande variação na proteção conferida pelo BCG que tanto pode ser inexistente, como pode atingir valor de 81%.

Provavelmente, entre crianças com idade entre 0 a 9 anos a proteção tenha sido bastante diminuída quando comparadas à proteção para aqueles com idade de 12 a 19 anos, devido ao fato de que os casos diagnosticados com hanseníase nodular infantil e que tiveram cura espontânea pertenciam a esta faixa etária, sendo que 10 (83%) apresentavam cicatriz vacinal. Deve-se considerar também que as crianças dessa faixa etária provavelmente já nasceram expostas ao *M.leprae*. Irgens (1985) refere que quando as pessoas têm oportunidade precoce de se expor ao agente infeccioso, a idade ao adoecer será mais jovem do que para aqueles expostos mais tardiamente. Fine et al. (1997) também relatam que indivíduos jovens, convivendo no mesmo domicílio que um caso multibacilar, apresentam um risco de 20 a 37 vezes maior de desenvolver

hanseníase, do que aqueles da mesma faixa etária sem caso de hanseníase no domicílio.

A proteção vacinal foi maior para aqueles com idade entre 10 a 18 anos sendo de 91% no tempo 1 e de 90% no tempo 2. Um achado interessante desse estudo foi verificar que para aqueles com idade entre 19 a 28 anos a vacina BCG-ID não ofereceu nenhuma proteção.

Acredita-se que a não proteção vacinal observada para esta faixa etária, provavelmente poderia estar associada à uma diminuição da proteção do BCG após determinado período de aplicação. Esse decréscimo do efeito protetor do BCG com o tempo foi relatado por Stanley et al. (1981), que após 8 anos de seguimento observaram diminuição no efeito protetor do BCG, embora os resultados indicassem que, embora menor, a proteção se manteve até 13 anos após a inoculação da vacina.

Outra hipótese a ser considerada é que alguns indivíduos pertencentes a esta faixa etária provavelmente receberam a vacina BCG entre os 10 a 14 anos de idade e possivelmente já tivessem sido infectados com o *M.leprae* e por conseguinte apresentando assim um maior risco de adoecer.

Os resultados observados nos dois tempos de convivência hipotéticos estabelecidos para a análise demonstraram que tanto os valores de efetividade do BCG contra a hanseníase, assim como os valores nas taxas de adoecimento não apresentaram diferenças significativas quando se comparou o tempo 1 com o tempo 2. Isso nos permitiu sugerir que provavelmente o período necessário que o comunicante teria para se infectar com o *M.leprae* não ultrapassaria os três anos de convivência com um caso índice bacilífero.

Observando todos os fatores de risco a que estão submetidos este grupo de comunicantes:

- as diferentes proteções que o BCG confere contra as diferentes formas clínicas hanseníase;
- o risco 3 vezes maior de desenvolver uma das formas da doença, entre aqueles contatos sem cicatriz de BCG que já chegaram doentes no momento do primeiro exame médico (co-prevalentes);
- a taxa de adoecimento 7 vezes maior para aqueles casos incidentes sem cicatriz de BCG;



- a variabilidade da proteção conferida pela vacina BCG segundo a idade do contato.

Podemos assim, reforçar as recomendações do Ministério da Saúde, Brasil (1994), quanto a revacinação com a segunda dose do BCG-ID em escolares. A revacinação BCG foi introduzida, ou melhor, reintroduzida no Brasil em 1994 com o objetivo de reforçar a imunidade conferida pela primeira vacinação ou restabelecê-la quando se extinguiu.

Esta política de vacinação se deveu à constatação de ocorrência recente de casos graves de tuberculose, inclusive de meningoencefalite, em jovens, faixa etária que anteriormente era relativamente poupada.

As observações sobre o curso das epidemias de tuberculose e da hanseníase, levantaram a evidência da existência de imunidade cruzada entre essas duas doenças. A execução dessa norma asseguraria a persistência da eficácia do BCG nos já vacinados mantendo a imunidade a mais longo prazo, diminuindo assim a oportunidade de adoecer entre os contatos de pacientes de hanseníase com mais de 5 anos de idade.

Da mesma forma, reforçaríamos as recomendações do Ministério da Saúde quanto ao exame sistemático dos contatos dos novos casos de hanseníase diagnosticados e a aplicação da segunda dose da vacina BCG-ID, observando-se as normas estabelecidas pelo Programa de Controle da Hanseníase e as ações do Programa Nacional de Imunizações, administrando duas doses da vacina com intervalo de 6 meses a 1 ano, independente da idade e da existência de cicatriz vacinal.

Certamente essas ações de controle atuariam como uma estratégia importante na redução da transmissão da hanseníase e conseqüentemente na diminuição da incidência da doença.

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

## VII. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os achados deste estudo indicam que a probabilidade de se encontrar casos de hanseníase quando se faz investigação de contatos de pacientes multibacilares é 3 vezes maior no momento do primeiro exame médico 56 em 620 (9,03%) do que entre os casos incidentes 16 em 564 (2,84%). Esses maior risco entre os casos co-prevalentes certamente foi devido aos casos acumulados da doença que estavam sem diagnóstico clínico.

Avaliando-se o risco de adoecer, independente do status vacinal, verificou-se que os fatores que apresentaram uma taxa maior de adoecimento estavam relacionados às seguintes variáveis: mais que um doente multibacilar na família, baixa renda familiar mensal e alta carga bacilar do caso índice ( $IB > 3$ ). Esses fatores apresentaram valores maiores quando se considerou o risco de adoecer entre os 56 casos detectados entre os 620 contatos no momento do primeiro exame médico (co-prevalentes). Esses achados sugerem que a associação de tais fatores podem contribuir no adoecimento precoce do contato.

Ainda sem considerar o status vacinal, entre aqueles 16 casos que adoeceram durante o seguimento (casos incidentes), o que pareceu estar associado ao adoecimento foi a idade do contato pois, o maior número de doentes estava entre aqueles com idade acima de 10 anos, já que nesta faixa etária, o risco foi 3 vezes maior do que para aqueles com 0 a 9 anos. Esses achados sugerem que o adoecimento neste grupo de contatos poderia estar associado ao tempo variável de latência do *M.leprae* no organismo e também à possibilidade de uma infecção mais tardia do comunicante com o *M.leprae*.

A avaliação da taxa de adoecimento para todos os 72 casos detectados no estudo demonstrou que os fatores mais importantes no risco de adoecimento do contato foram: mais de um doente multibacilar na família, a carga bacilar do caso índice, o tipo de convivência intradomiciliar que o comunicante tinha com o caso índice e a grande concentração de indivíduos no domicílio ou seja, mais de uma pessoa por cômodo da casa.

Quando se avaliou a taxa de adoecimento considerando a presença ou a ausência de cicatriz de BCG, observou-se um risco de desenvolver uma das formas da hanseníase, 3 vezes maior no grupo sem cicatriz de BCG. Essa

mesma taxa foi 7 vezes maior para os casos incidentes no grupo sem cicatriz de BCG.

A densidade de incidência sofreu variações durante o período do estudo, sendo maior durante os 3 primeiros anos de acompanhamento, negativando no quarto ano e mantendo-se negativa até o quinto ano.

Os achados desse estudo indicaram variações na proteção que o BCG oferece nas diferentes formas clínicas da doença. Observou-se maior proteção para as formas multibacilares do que para as formas paucibacilares da hanseníase. Esse achado demonstra que a vacina BCG é um fator importante na cadeia epidemiológica da doença, pois interfere no mecanismo de transmissão, desempenhando papel fundamental na redução da endemia.

A análise multivariada incluindo a variável de exposição, os fatores de confundimento e o termo de interação demonstrou que a efetividade do BCG na hanseníase foi diferenciada de acordo com as faixas etárias a que o contato pertencia. Ocorreu interação multiplicativa entre BCG e idade ou seja, a proteção vacinal foi diferenciada entre os grupo etários. Assim, no grupo de 0 a 9 anos a proteção conferida pelo BCG foi de 55% no tempo 1 e 53% no tempo 2. Observou-se uma maior proteção conferida pelo BCG entre aqueles com idade de 10 a 18 anos, 91% no tempo 1, e 90% no tempo 2. Para aqueles com idade de 19 a 28 anos, a vacina BCG não conferiu nenhuma proteção.

Conclui-se portanto que o BCG recebido na infância contra as formas graves da tuberculose, oferece diferentes níveis de proteção contra a hanseníase em contatos de pacientes com as formas multibacilares da doença. Relaciona-se esta diferença de proteção contra a hanseníase nesse grupo de contatos com a intensidade de exposição ao *M.leprae* a que o contato é submetido, à diminuição do efeito protetor da vacina com o tempo e provavelmente ao fato do comunicante ter recebido a vacina já estando infectado pelo *M. leprae*.

## **REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

## VIII. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ABEL, L.; CUA, V.V.; OBERT, J.; LAP. V.D.; DUE, L.K.; GROSSET, J.; LAGRANGE, P.H., 1990. Leprosy and BCG in southern Vietnam (letter). *Lancet*, 1: 1536.
- ALVIM, M.F.S, 1993. Efeito protetor do BCG intradérmico em Contatos de Pacientes de Hanseníase; Estudo de Caso-Controle. Tese de Mestrado, Rio de Janeiro: Universidade do Estado do Rio de Janeiro.
- AGIS, F.; SCHLICH,P.; CARTEL, J. L., 1988. Use of anti-*M .leprae* phenolic glycolipid-I antibody detection for early diagnosis and prognosis of leprosy. *International .Journal of Leprosy.*56 : 527.
- ANDRADE, V.L.G, 1990. Características epidemiológicas da hanseníase em área urbana: município de São Gonçalo-Rio de Janeiro. Tese de Mestrado, Rio de Janeiro: Escola Nacional de Saúde Pública.
- AZULAY, R.D.; CONVIT, J, 1946. A intradermoreação de Mitsuda em pessoas sãs em país não endêmico de lepra. *II Conferência Panamericana de Lepra*, Rio de Janeiro, 1: 143.
- BAGSHAW, A.; SCOTT, G.C.; RUSSEL, D.A.; WIGLEY, S.C.; MERIANOS, A.; BERRY. G., 1989. BCG vaccination in leprosy: final results of the trial in Karimui, Papua New Guinea, 1963-1969. *Bulletin of The World Health Organization*, 67 : 389-399.
- BAPAT,C.V; RANADIVE, K.J.; KHANOLKAR, V.R, 1958. In vitro cultivation of an acid-fast mycobacterium isolated from human lepromatous leprosy. *Indian Journal of Pathology Bacteriology*, 1: 156-159.
- BECELLI, L.M, 1936. O tempo de incubação da lepra, *Revista Brasileira de Leprologia*. 4:355-360

- BECHELLI, L.M.; ROTBERG, A., 1959. *Compêndio de Leprologia*, 2.ed., Rio de Janeiro: Ministério da Saúde, Departamento Nacional de Saúde, Serviço Nacional de Lepra.
- BECHELLI, L.M; ROTBERG. A, 1956. *Compêndio de Leprologia*, 2 ed., Rio de Janeiro: Ministério da Saúde, Departamento Nacional de Saúde, Serviço Nacional de Lepra.
- BEERS, S.V; WIT, M.Y.L; KLATSER, P.R, 1996. The epidemiology of *Mycobacterium leprae*: Recent insight. *FEMS Microbiology. Letters* 136: 221-230.
- BHIDE, M.B; PRADHAN K.S; BAPAT, C.V, 1978. A Vaccine from ICRC bacilli: A report of five cases. *International Journal of leprosy*. 51: 466-472
- BOELENS, J.J; KROES, R; BEERS, S.V; LEVER, P, 1995. Protective effect of BCG against leprosy in South Sulawesi, Indonesia. *International Journal of leprosy* 63: 457
- BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE , 1994. 2º Informe sobre a vacinação / revacinação BCG. Fundação Nacional de Saúde-Brasília. DF.
- CCOCHRANE, R.G, 1947. A practical text-book of Leprosy. Oxford University Press, London.
- CONVIT, J., 1956. Studies of leprosy in the German Ethnic Group of Colonia Tovar, Venezuela. The morbidity rates in BCG-vaccinated and unvaccinated groups during five years. *International Journal of Leprosy*. 3: 269-275.
- CONVIT,J.; PINARDI,M.E.; ROJAS, F.A.; GONZALES,I.; COREY,G.; ARVELO,J.J.; MONZÓN,H., 1975. Test with three antigens in leprosy endemic and non-endemic areas. *Bulletin of the World Organization*, 52: 193-98.
- CONVIT, J.; SAMPSON,C.; ZUÑIGA,M.; SMITH, P.G.; PLATA,J.; SILVA, J.; MOLINA, J.; PINARDI, M.E.; BLOOM, B.R.; SALGADO, A., 1992. Immunoprophylactic trial with

combined *M. leprae* / BCG vaccine against leprosy: preliminary results. *The Lancet*, 339: 446-450.

CONVIT, J.; SMITH, P.G.; ZUNIGA, M.; SAMSON, C.; ULRICH, M.; PLATA, J.A.; SILVA, J.; MOLINA, J.; SALGADO, A., 1993. BCG vaccination protects against leprosy in Venezuela: A case-control study. *International Journal of Leprosy*. 61: 185-191.

DAVEY, T.F.; REES, R.T.W., 1974. The Nasal Discharge in Leprosy: Clinical and Bacteriological Aspects. *Leprosy . Review*, .45: 121-134.

DEAN, A .G.; DEAN, J. A ; BURTON A . H .; 1994. *Epi info, Version 6: A word processing, database, and statistics program for epidemiology on micro-computers*. Atlanta: Centers for Disease Control.

DOULL, J.A.; GUINTO, R.S.; RODRIGUES, J.N.; BRANCOFT, H., 1942. The incidence of leprosy in Cordova an Talisay, Cebu, P.I., *International Journal of Leprosy*, . 10: 107-131.

DUNGAL, N.1961. "Is leprosy transmitted by arthropods?" *Leprosy Reviews* 32: 25 - 34.

FERNANDES, J.M.M, 1939. Estudio comparativo de la reacción de Mitsuda con las reacciones tuberculínicas. *Revista Argentina de Dermatosifilología*. Buenos Aires, 23: 425.

FILICE, G. 1977. "Lack of observed association between armadillo contact and leprosy in humans" *American Journal Tropical Medical Hrg*. 26: 37 - 42

FINE, P.E.M, 1982. Leprosy - the epidemiology of a slow bacterium. *Epidemiological Review*. 4:161 - 88.

FINE, P.E.M.; Ponnighaus, J.M.; Maine, N.P.; Clarckson, J.A.; Bliss, L., 1986. Protective efficacy of BCG against leprosy in Northern Malawi. *The Lancet*, 30: 499-502.



- FINE, P.E.M., 1996. Primary Prevention of Leprosy. *International Journal of Leprosy*, 64: 44-49 suppl. 4.
- FINE, P.E.M; STERNE, J.A.C; PONNIGHAUS, J.M; BLISS, L; SAUL, J; CHIHANA, A; MUNTHALI, M; WARNDORFF, D.K, 1997. Household and Dwelling Contacts as Risk factors for Leprosy in Northern Malawi. *American Journal of Epidemiology*. 146: 91-102
- FOSS, N.; CALLERA, F.; ALBERTO, F.L., 1993. Anti-PGL 1 levels in leprosy patients and their contacts. Brazilian. *Journal Medical Biological Research*, 26:43-51.
- FOTEDAR, A; MEHRA, N.K; MUSTAFA, A.S AND TALWAR S.P, 1978. Local reaction to intradermal instillation of *Mycobacterium w* and ICRC bacilli in mice. *Leprosy in India*, 50: 520-533.
- GODAL, T.; NEGASSI, K., 1973. Subclinical infection in Leprosy, *British Medical Journal*, 3: 557-559.
- GODAL, T., 1978. Immunological aspects of leprosy- present status. *Program Allergy*, 25: 211-242.
- GONZALES-ABREU, E.; GONZALES, A., 1987. Seroreactivity against the *M. leprae* phenolic glycolipid-I in mycobacteria infected or stimulated group or individuals. *Leprosy Review*, 58: 149-154.
- GONZALES-ABREU, E; MOIRA, N; PEREZ, M; PEREIRA, M; PEREZ, J; AND GONZALES, A, 1990. Serodiagnosis of leprosy patients' contacts by enzyme-linked immunosorbent assay. *Leprosy Review*, 61: 145-150.
- GRAY, H.H, AND DREISBACH, J.A, 1961 Leprosy among foreign missionaries in Northern Nigeria. *International Journal of Leprosy*, 29: 279-290.

- HABTE-MARIAM, H.S.; GUEBRE-XABIER, M., 1993. Loss of viability of *Mycobacterium leprae* isolated from nasal secretions of lepromatous leprosy patients following daily Rifampicin and DDS therapy. *Leprosy Review*, 64: 312-315.
- IRGENS, L.M, 1985. Secular trends in leprosy: increase in age at onset associated with declining rates and long incubation periods. *International Journal of Leprosy*, 53:610-617.
- JOPLING, W.H.; MCDUGALL,A.C., 1991. *Manual de Hanseníase*.4. ed. Rio de Janeiro: Livraria Atheneu Editora.
- KARTIKEYAN, S; CHATURVEDI, R.M; DEO, M.G, 1990. The sociocultural dimension in leprosy vaccine trials. *Leprosy Review* 61: 50-59
- LARA, C.B. & NOLASCO, J.O. 1956. Self-healing or abortive and residual forms of leprosy and their probable significance. *International Journal of Leprosy*, 24: 245-263
- LECHAT, M.F. 1983. "Leprosy in a global context"Proceedings of the 5 th. International Workshop on leprosy control in Asia, Singapore, 24 - 27 October. Abstract *International Journal of Leprosy*, 52, n° 2 p 284.
- LOMBARDI, C, PEDRAZZANI, E.S, PEDRAZZANI, J.C, FERREIRA FILHO,P, ZICKER,F. 1995. Eficacia protetora del BCG contra la lepra en São Paulo,Brasil. *Boletín da oficina Sanitaria Panamericana* 119(5): 415-421.
- LWIN, K.; SUNDARESAN, T.; GYL, M.M.; BECHELLI, L.M.; TAMONDONG, C.; GARBAJOSA, P.G.; SANSARRICO, H.; NORDEEN, S.K., 1985. BCG vaccination of children against leprosy: fourteen-year findings of trial in Burma. *Bulletin of the World Health Organization*, 63: 1069-1078.
- MENZEL,S.; BJUNE,G.; KRONVALL,G., 1987. Lymphocyte transformation test in health contacts of patients with leprosy. II. Influence of consanguinity with the patient, sex,and age. *International Journal of Leprosy*, 47: 153-159.

- MEYERS, W.M.; BENFORD, C.H.; BROWN, H.L.; WALSH, C.P. 1980. "Leprosy in Wild Armadillos". Proceedings of Symposium on comparative pathology of 200 animals. National Zoological Park, *Smithsonian Institute Press*, 543-49.
- MINISTÉRIO DA SAÚDE, 1995. Um Guia Para Eliminar a Hanseníase Como Problema de Saúde Pública. WHO. *Programa de Ação para a Eliminação da Hanseníase*. Genebra. primeira edição.
- MINISTÉRIO DA SAÚDE, 1997. Fundação Nacional de Saúde. Centro Nacional de Epidemiologia. Coordenação Nacional de Dermatologia Sanitária. *Informações Epidemiológicas e Operacionais*. Brasília.
- MINISTÉRIO DA SAÚDE, 1998. SPS/DGSP/CENEPI/FNS. *Hanseníase no Brasil, Progressos e dificuldades em relação à eliminação*. Brasília
- MULIYIL, J.; NELSON, K.E.; DIAMOND, E.L., 1991. Effect of BCG on the risk of leprosy in an endemic area: a case-control study. *International Journal of Leprosy*, 59: 229-236.
- NOORDEEN, S.K, 1975. Evolution of tuberculoid leprosy in a community. *Leprosy in India*, 47: 85-93.
- NOORDEN, S.K., 1982. Chemoprophylaxis. *Quaderni di Cooperazione Sanitaria*. 1: 173-180.
- ORENSTEIN, W. A ; BERNIER, H. R.; HINMAN, R. A . 1988. Assessing vaccine efficacy in the field: further observations. *Epidemiologic Reviews* 10: 212-241.
- ORGANIZACION MUNDIAL DE LA SALUD, 1969. La prueba tuberculínica estandar de la OMS. *TB guia técnica 3/63. OPS/OMS-CD/TB 8/69*. Washington.
- PADDLEY, J.C. 1978. "Transmission of leprosy" in Chatterjee B.R. Ed. "A window on leprosy" *Wardha : Gandhi Memorial Leprosy Foundation* 54- 58.
- PEDLEY, J.C. 1973. The nasal mucus in leprosy. *Leprosy Review* 44: 33-35.

- PEREIRA & ALEIXO J, 1954. Relação de fatores que influem ou não na viragem do Mitsuda. *Arquivos Mineiros de Leprologia*, 4: 289-293.
- PONNIGHAUS, J.M. & FINE, P.E.M, 1986. Sensibilization studies with potential leprosy vaccine preparations in Northern Malawi. *International Journal of Leprosy* , 54: 25-37.
- PONNIGHAUS, J.M.; FINE, P.E.M.; BLISS, L.; SLINNEY, I.J.; BRADLEY, D.J.; REES, R.J.W., 1987. The Lepra Evaluation Projecty(LEP), an epidemiological study of leprosy in northern Malawi.I. methods. *Leprosy Review*. 55: 88-98.
- PONNIGHAUS, J.M.; FINE, P.E.M.; STERNE, J.A.C.; WILSON, R.J., MSOSA, E., GRUER, P.J.K., JENKINS, P.A, LUCAS, S.B., LIOMBA, N.G. ND BLISS, L, 1992. Efficacy of BCG vaccine against leprosy and tuberculosis in northern Malawi. *Lancet*, 339:636-639.
- PONNIGHAUS, J.M.; FINE, P.E.M.; STERNE, J.A.C.; MALEMA, S.S.; BLISS, L.; WILSON, R.J., 1994. Extended schooling and good housing conditions are associated with reduced risk of leprosy in rural Malawi.*International Journal of Leprosy*, 62: 345-352.
- PRASAD, K.V.N.; ALI, P.M. 1967. Incubation period of leprosy. *Indian Journal of Medical Research* 55: 29 - 42.
- RAO, P.S.S.; KARAT, A.B.A.; KARAT, S., 1969. Epidemiological studies in leprosy in Gudiyatham Taluk II. Patterns of familial agregation of leprosy in a Endemic Area. *Leprosy Review* 40: 93 - 98.
- RAO, P.S.S.; KARAT, A.B.A.; KALIAPERUMAL, V.G.; KARAT, S., 1975. Transmission of leprosy within households. *International Journal of Leprosy*, 43: 45-54.
- RIDLEY,D.S.; JOPLING,W.H, 1966. Classification of leprosy according to immunity. A five-group system. *International Journal of Leprosy*, 34: 255-273.

- RODRIGUES, M.L.O.; SILVA, S.A.; NETO, J.C.A.; ANDRADE, A.L.S.S.; MARTELLI, C.M.T., 1992. Protective effect of intradermal BCG against leprosy: a case-control study in central Brazil, *International Journal of Leprosy*, 60: 335-338.
- ROSEMBERG, J.; SOUZA CAMPOS, N.; AUN, J.N., 1952. Da relação imunobiológica entre tuberculose e lepra. VII- Positivção remota do Mitsuda por efeito da vacinação BCG oral. *Revista Brasileira de Leprologia*, 20: 84-95.
- SAAD, M.H.; MEDEIROS, M.A.; GALLO, M.E.N., 1990. Igm Immunoglobulins reacting with the phenolic glycolipid-1 antigen from Mycobacterium leprae in sera of leprosy patients and their contacts. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*, 85: 191-194.
- SAIKAWA, K. 1981. "The effect of rapid socio-economic development on the frequency of leprosy in a population" *Leprosy Review* suppl. 1 167 - 175.
- SHARMA, V.K, 1968. The Epidemiologic Significance of Leprosy within the Household. *International Journal of Leprosy*, 36:1-16.
- SHEPARD, C.C., 1965. Vaccination against experimental infection with Mycobacterium leprae. *American Journal of Epidemiology*, 81: 150-163.
- SHEPARD, C.C., 1968. A comparison of the effectiveness of two freeze-dried BCG vaccines against Mycobacterium leprae in mice. *Bulletin of the World Health Organization*, 38: 135-140.
- SMITH, P. G. 1982. Retrospective assessment of the effectiveness of BCG vaccination against tuberculosis using the case-control method. *Tubercle*, 62: 23-35.
- SMITH, P. G. 1986. Evaluating Interventions against Tropical Diseases. *International Journal of Epidemiology*, 16: 159-166
- SOUZA CAMPOS, N. 1937. Aspects cliniques de la lepre tuberculoide chez l'enfant. *Revista Brasileira de Leprologia*. 5 (nº especial) 99-113.

SOUSA CAMPOS, N.S., ROTBERG,A, 1947. Reações precoces e tardias à lepromina. *Revista Brasileira de Leprologia*,1 (15), p.29 - 36.

SOUZA LIMA,L E SOUZA CAMPOS, N. 1950. Lepra na infância. *Serviço Nacional de Lepra*. Rio de Janeiro, pag. 201.

SREEVATSA AND DESIKAN, K.V, 1998. Evaluation of the efficacy of candidate vaccines against *M.leprae* infection in mice. *Indian Journal of leprosy*, 60: 252-259

STANLEY, S.J.; HOWLAND,C.; STONE,M.M.; SUTHERLAND, I., 1981. BCG vaccination of children against leprosy in Uganda: final results. *Journal of Hygiene of Cambridge*, 87: 233-248.

STATISTICS AND EPIDEMIOLOGY RESEARCH CORPORATION/CYTEL SOFTWARE CORPORATION, 1994. EGRET (Epidemiological, Graphics, Estimation and Testing). Seattle: Statistics and Epidemiology Research Corporation/Cytel Software Corporation.

TRYPATHY, S.P, 1984. BCG trial in leprosy in Índia. *Indian Journal of Leprosy*, 56: 686-687.

ULRICH, M.; SMITH,P.G.; SAMPSON,C.; ZUNIGA, M.; CENTENO,M.; GARCIA, V.; MANRIQUE, X.; SALGADO, A.; CONVIT, J., 1991. IgM antibodies to native phenolic glycoilipid-I in contacts of leprosy patients in Venezuela: epidemiological observations and a prospective study of the risk of leprosy. *International Journal of Leprosy*. 59: 405-415.

VIJAYAKUMARAM, P; JESUDASAN, K; MOSHI, N.M; SAMUEL, J.D.R, 1998. *International Journal of leprosy*. 66: 125-130

WALSH,G.P., MEYER,W.M., BINFORD,C.H., CEROVE, P.J., WOLF, R.H. LENNINGER, J.R, 1981. "Leprosy a zoonosis" *Leprosy Review* 52: Supl. 1, 85-91.

WHITE, S.J., STONE, M.M., HOWLAND,C.,1978 Genetic factors in leprosy: a study of children in Uganda.. *Journal of Hygiene* (London) 80:205-16

WORLD HEALTH ORGANIZATION, 1985. Epidemiology of Leprosy in Relation to Control. *Report of a WHO Study Group*. Technical Report Series. 716.

WORLD HEALTH ORGANIZATION, 1994. Global Strategy for the Elimination of Leprosy as a Public Health Problem. WHO/CTD/LEP/94.2

WORLD HEALTH ORGANIZATION, 1995. Progress towards the elimination of leprosy as a public health problem. *Weekly.Epidemiological Record*,25: 177-182; 185-188.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO), 1996. Action Programme for the Elimination of Leprosy - Status Report.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO), 1998. Action Programme for the Elimination of Leprosy - Status Report.