

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO

FRED BERNARDES FILHO

**Novas estratégias de busca ativa, determinantes clinicoimunobiológicos e
definição de endemia oculta de hanseníase num município de baixa
endemia (Jardinópolis, SP)**

RIBEIRÃO PRETO
2021

FRED BERNARDES FILHO

**Novas estratégias de busca ativa, determinantes clinicoimunobiológicos e
definição de endemia oculta de hanseníase num município de baixa
endemia (Jardinópolis, SP)**

Versão Corrigida

Tese apresentada à Faculdade de Medicina de
Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo
para obtenção do título de Doutor em Clínica
Médica.

Área de Concentração: Clínica Médica

Orientador: Prof. Dr. Marco Andrey Cipriani Frade

RIBEIRÃO PRETO

2021

Autorizo a reprodução e divulgação total ou parcial deste trabalho, por qualquer meio convencional ou eletrônico, para fins de estudo e pesquisa, desde que citada a fonte.

FICHA CATALOGRÁFICA

Bernardes Filho, Fred

Novas estratégias de busca ativa, determinantes clinicoimunobiológicos e definição de endemia oculta de hanseníase num município de baixa endemia (Jardinópolis, SP). Ribeirão Preto, 2021.

124p. : il. ; 30 cm

Tese de Doutorado, apresentada à Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo. Área de concentração: Clínica Médica.

Orientador: Frade, Marco Andrey Cipriani.

1. Hanseníase. 2. Doenças do Sistema Nervoso Periférico.
3. Hipoestesia. 4. Saúde Pública. 5. Georreferenciamento.

FOLHA DE APROVAÇÃO

BERNARDES FILHO, Fred

Novas estratégias de busca ativa, determinantes clinicoimunobiológicos e definição de endemia oculta de hanseníase num município de baixa endemia (Jardinópolis, SP)

Tese apresentada à Faculdade de Medicina de
Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo para
obtenção do título de Doutor em Clínica Médica.
Área de concentração: Clínica Médica.

Aprovado em: ____ / ____ / ____

Banca Examinadora

Prof. Dr.: _____

Instituição: _____ Assinatura : _____

Prof. Dr.: _____

Instituição: _____ Assinatura : _____

Prof. Dr.: _____

Instituição: _____ Assinatura : _____

Prof. Dr.: _____

Instituição: _____ Assinatura : _____

Prof. Dr.: _____

Instituição: _____ Assinatura : _____

FINANCIAMENTO

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) - Código de Financiamento 001; Pesquisa de Implementação da OMS da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Processo 771/2016 SCAPIR; Centro de Referência Nacional em Dermatologia Sanitária com enfoque em Hanseníase do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Brasil; Ministério da Saúde do Brasil (MS / FAEPA-FMRP-USP: 749145/2010 e 767202/2011); Fiocruz Ribeirão Preto - TED 163/2019 - Processo: N° 25380.102201/2019-62/ Projeto Fiotec: PRES-009-FIO-20.

DEDICATÓRIA

À Andreia, o grande amor da minha vida, com admiração e gratidão por todo seu apoio, paciência e carinho.

À Maria Clara, meu maior presente da vida, meu bem mais precioso, um pedacinho de mim, fonte de inspiração.

AGRADECIMENTOS

Ao meu orientador Prof. Dr. Marco Andrey Cipriani Frade, por me receber como aluno de doutorado na Divisão de Dermatologia da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto. Obrigado pela confiança no meu trabalho, pelo respeito, por me passar parte de sua sabedoria, além de todas as oportunidades e a grande amizade formada. Obrigado por me ensinar a me dedicar mais à Dermatologia e, principalmente à Hansenologia, com tanto entusiasmo. Você faz os seus alunos e pacientes se sentirem especiais.

À Universidade de São Paulo, que me proporcionou a oportunidade de cursar Pós-Graduação em curso de excelência.

Aos Professores Dr. Josafá Gonçalves Barreto, Dr. John Stewart Spencer e Dr. Moises Batista da Silva pela fundamental colaboração na discussão dos resultados. Obrigado Prof. Josafá pelo desenvolvimento da análise espacial e professores Spencer e Moises pelos ensinamentos no Laboratório de Dermatologia.

Ao Centro de Pesquisa de Implementação da Região das Américas em Parceria com a Organização Mundial de Saúde, sediado na Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (FMRP-USP), em especial ao Prof. Dr. Fernando Bellissimo Rodrigues, pela oportunidade em participar da Pesquisa de Implementação.

À Prof. Dra. Loan Towersey pelos ensinamentos que transcendem os limites da Dermatologia. Obrigado por me indicar sempre o caminho correto e por me ensinar sempre de forma ética. A paixão e dedicação que colocava no ensinamento de cada caso discutido sempre foi uma motivação para minha aprendizagem.

Às amigadas que fiz durante minha Pós Graduação. Obrigado Natália A. de Paula, Helena, Cláudia, Marcel, Glauber, Filipe, Thania, Jaci, Natalia Branco, Luisiane, Ciro, Sebastian e residentes de Dermatologia do HCFMRP. Quero agradecer-lhes toda colaboração, as boas ideias, sugestões e o bom convívio. Foi engrandecedor conhecer e conviver com cada um de vocês. Todo grande resultado é fruto de um trabalho bem feito em equipe

À Tala pela amizade demonstrada e pela ajuda preciosa dada ao desenvolvimento do meu trabalho.

À Blanche e Daniela pela amabilidade e colaboração prestada sempre que solicitada. Um agradecimento carinhoso por todos os momentos de paciência, compreensão e competência.

À toda equipe da Vigilância Epidemiológica de Jardinópolis pela amizade.

A todos os pacientes que atendi desde o início da minha caminhada profissional. Sempre há algo a aprender.

Aos meus pais, Fred e Neuza, pela educação exemplar. Obrigado mamãe pelo carinho e admiração. Obrigado papai por me ensinar desde criança que o conhecimento é um bem conquistado que ninguém retira. Ao meu irmão, Ystannyslau, pelo amor fraternal.

EPÍGRAFE

“A educação é a arma mais poderosa que você pode usar
para mudar o mundo.”

“Education is the most powerful weapon which you can use
to change the world.”
(MANDELA, 2003)

RESUMO

BERNARDES FILHO, F. Novas estratégias de busca ativa, determinantes clinicoimunobiológicos e definição de endemia oculta de hanseníase num município de baixa endemia (Jardinópolis, SP). 2021. Tese (Doutorado em Clínica Médica) – Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2021.

Embora em decréscimo no mundo após implementação da poliquimioterapia, a hanseníase ainda se constitui num desafio em saúde pública. Buscou-se apresentar inovações e seus impactos na vigilância em hanseníase por modelos de ações de busca ativa com treinamento de equipes de saúde, aplicação do Questionário de Suspeição em Hanseníase (QSH), georreferenciamento e avaliação sorológica, aplicados à população carcerária e à comunidade de Jardinópolis no período 2015 a 2019. Foram desenvolvidos os artigos com seus respectivos destaques: no artigo “Evidence of hidden leprosy in a supposedly low endemic area of Brazil” demonstrou-se o despreparo das Equipes de Saúde para o reconhecimento clínico da hanseníase e que ações inovadoras de capacitação confirmaram a endemia oculta de hanseníase no município, sinalizando por georreferenciamento, áreas de maior risco de adoecimento. Numa população carcerária de 1250 indivíduos, o artigo “Leprosy in a prison population: A new active search strategy and a prospective clinical analysis” evidenciou a eficiência do QSH como ferramenta de triagem para novos casos da doença, confirmando prevalência oculta de hanseníase nessa população e que índices anti-PGL-I ≥ 2 parecem se constituir num importante marcador de doença. No estudo “Active search strategies, clinicoimmunobiological determinants and training for implementation research confirming the leprosy hidden endemic in the inner of São Paulo, Brazil”, com as ações de busca ativa aplicando QSH, capacitação profissional e matriciamento pelo dermatologista, consolidou-se o achado de endemia oculta, porém em todo município. Em 3.241 indivíduos da comunidade, o QSH se reafirmou como valioso instrumento no rastreamento de casos novos de hanseníase, com destaque aos sintomas neurológicos da doença. Ainda como resultados, destacam-se o registro dos direitos autorais do QSH e mais dois estudos, a saber: “Estesiometria por Monofilamentos de Semmes-Weinstein para definição de padrões de alteração de sensibilidade de mãos e pés no diagnóstico e acompanhamento da hanseníase”, no qual foi demonstrado que a estesiometria de mãos e pés por meio dos monofilamentos foi eficaz no estabelecimento do padrão neuropático sensitivo assimétrico e focal dos pacientes, destacando-se no diagnóstico da hanseníase, além de comprovar eficácia terapêutica. Por fim, no trabalho “Hanseníase em menores de 15 anos: diferenças e impactos entre Campanha Nacional de Hanseníase e Ações de Implementação em Hanseníase no município de Jardinópolis”, foram descritos 12 casos novos de hanseníase em menores de 15 anos, buscando comparar as ações de busca ativa pela ficha de autoimagem e as demais ações realizadas no município, como QSH e avaliação de contato, além de descrever e mapear o elevado número de crianças com altos índices de anticorpo anti-PGL-I em toda a cidade. Conclui-se que as ações de busca ativa implementadas em Jardinópolis promoveram uma mudança nos indicadores epidemiológicos e, somados aos dados de georreferenciamento dos casos novos e dos índices anti-PGL-I, revelaram a endemia oculta da doença. O QSH se definiu como uma ferramenta para rastreamento e educação em saúde dos profissionais e da população, demonstrando a relevância dos sintomas neurológicos frente aos sinais dermatológicos. Todas as ações implementadas desempenharam papel importante à gestão de saúde pública ao cuidado que a hanseníase merece.

Palavras-chave: Hanseníase. Doenças do Sistema Nervoso Periférico. Hipoestesia. Saúde Pública. Georreferenciamento.

ABSTRACT

BERNARDES FILHO, F. **New strategies of active search, clinicoimmunobiological determinants and definition of hidden endemic leprosy in a low endemic municipality (Jardinópolis, SP)**. 2021. Tese (Doutorado) – Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2021.

Although decreasing in the world after the implementation of multidrug therapy, leprosy is still a public health challenge. We sought to present innovations and their impacts on leprosy surveillance by models of active search actions with training of health teams, application of the Leprosy Suspicion Questionnaire (LSQ), georeferencing and serological assessment, applied to the prison population and the community of Jardinópolis in the period of 2015 to 2019. The articles were developed with their respective highlights: the article “Evidence of hidden leprosy in a supposedly low endemic area of Brazil” demonstrated the unpreparedness of the health teams for the clinical recognition of leprosy and that innovative training actions confirmed the hidden leprosy in the municipality, signaling by georeferencing, areas of greater risk of illness. In a prison population of 1,250 individuals, the article “Leprosy in a prison population: A new active search strategy and a prospective clinical analysis” showed the efficiency of LSQ as a screening tool for new leprosy cases, confirming the hidden leprosy in this population and that anti-PGL-I indexes ≥ 2 appear to be an important marker of disease. In the study “Active search strategies, clinicoimmunobiological determinants and training for implementation research confirming the leprosy hidden endemic in the inner of São Paulo, Brazil”, with the active search actions applying LSQ, professional training and matricular practice by dermatologist, the hidden leprosy was consolidated, throughout the municipality. In 3,241 individuals in the community, the LSQ has reaffirmed itself as a valuable tool in the screening of new leprosy cases, with emphasis on the neurological symptoms of the disease. Also as results, we highlight the copyright registration of the LSQ and two more studies, namely: “Semmes-Weinstein Monofilament esthesiometry for the definition of patterns of alteration in the sensitivity of the hands and feet in the diagnosis and follow-up of leprosy”, in which it was demonstrated that hand and foot esthesiometry through monofilaments was effective in establishing the asymmetric and focal sensitive neuropathic pattern of patients, standing out in the leprosy diagnosis, in addition to proving therapeutic efficacy. Finally, in the work “Leprosy in children under 15: differences and impacts between the National Leprosy Campaign and Leprosy Implementation Actions in the municipality of Jardinópolis, São Paulo, Brazil”, 12 new leprosy cases in children under 15 years were described, comparing the active search actions by the self-image sheet and the other actions carried out in the municipality, such as LSQ and household contacts assessment, in addition to describing and mapping the high number of children with high levels of anti-PGL-I antibody throughout the city. It is concluded that the active search actions implemented in Jardinópolis promoted a change in the epidemiological indicators and, added to the georeferencing data of new cases and anti-PGL-I indexes, revealed the hidden leprosy. The LSQ was defined as a tool for screening and health education for professionals and the population, demonstrating the relevance of neurological symptoms in face of dermatological signs. All actions implemented played an important role in public health management in the care that leprosy deserves.

Keywords: Leprosy. Peripheral Nervous System Diseases. Hypoesthesia. Public Health. Georeferencing

ESTRUTURAÇÃO DA TESE

A presente Tese encontra-se estruturada em sete capítulos a saber: Introdução, Revisão Bibliográfica, Objetivos, Considerações Éticas e Burocráticas, Resultados, Conclusão e Referências Bibliográficas.

Os Objetivos da Tese se resumem nos objetivos de cada artigo publicado e a publicar.

Não há o item relacionado a Métodos devido ao fato de cada artigo trazer especificamente os métodos envolvidos para sua execução e descrição.

A formatação do capítulo de Resultados foi desenvolvida pelo elencar de quatro manuscritos publicados em jornais de circulação internacional, dois já aceitos para publicação e um sétimo submetido e que está em revisão. Além desses, há a apresentação do registro do Questionário de Suspeição de Hanseníase e mais dois manuscritos a serem submetidos para a publicação.

A Conclusão da Tese se fez pelos pontos de destaque de cada artigo publicado e a publicar.

Em relação às Referências Bibliográficas citadas no capítulo 7, tratam-se apenas das referências utilizadas para confecção da Introdução e Revisão Bibliográfica, tendo em vista que cada artigo descrito no capítulo Resultados traz respectivamente a relação de referências utilizadas.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Certificado de registro de direitos autorais do Questionário de Suspeição de Hanseníase.....	61
Figura 2: Código QR com disponibilização do site em português do Questionário de Suspeição de Hanseníase.....	62
Figura 3: Código QR com disponibilização do site em inglês do Questionário de Suspeição de Hanseníase.....	62
Figura 4: Ilustração dos territórios de inervação sensitiva correspondente aos dermatômos dos nervos radial, ulnar e mediano, distribuídos em números estesiométricos nas regiões palmar e dorsal da mão.....	67
Figura 5: Ilustração dos territórios de inervação sensitiva correspondente aos dermatômos dos ramos dos nervos fibular comum e tibial, distribuídos em números estesiométricos nas regiões plantar e dorsal do pé.....	68
Figura 6: Distribuição lado a lado do percentual do número de pontos estesiométricos das mãos e pés no diagnóstico e após o final de tratamento dos pacientes diagnosticados com hanseníase de 2016 a 2019 em Jardinópolis.....	75
Figura 7: Distribuição do percentual do número de pontos estesiométricos dos membros superiores e inferiores no diagnóstico e após o final de tratamento dos pacientes diagnosticados com hanseníase de 2016 a 2019 em Jardinópolis.....	75
Figura 8: Evolução das médias do somatório do número de pontos alterados por cada paciente detectados à estesiometria realizada nas mãos e pés à direita e à esquerda quando comparadas no diagnóstico e no final do tratamento com a poliquimioterapia.....	76
Figura 9: Evolução do somatório do número de pontos estesiométricos alterados nas mãos e pés dos pacientes com hanseníase avaliados no diagnóstico e no final do tratamento poliquimioterápico em Jardinópolis (SP).....	76
Figura 10: Distribuição espacial dos casos novos de hanseníase diagnosticados e sua correlação com índices anti-PGL-I no município de Jardinópolis no período de 2015 a 2019.....	101

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Bases pesquisadas e número de artigos avaliados na revisão de busca ativa x hanseníase.	34
Tabela 2: Causas de neuropatia periférica.	64
Tabela 3: Padronização dos pontos estesiométricos e valores dados às diferenças evolutivas entre si.....	70
Tabela 4: Caracterização demográfica e classificação clínica dos pacientes.....	73
Tabela 5: Motivos da não realização da estesiometria em 31 pacientes.....	74
Tabela 6: Variação da evolução estesiométrica ponto-a-ponto das mãos e pés ao final do tratamento dos pacientes com hanseníase de Jardinópolis (SP).....	77
Tabela 7: Resultados da sorologia anti-PGL-I (índices anti-PGL-I; <i>cut off</i> 0,295).	78
Tabela 8: Número e percentual de indivíduos com pontos alterados à estesiometria das mãos e pés no diagnóstico e no final do tratamento, e soma, média e número máximo de pontos alterados à estesiometria das mãos e pés no diagnóstico e no final do tratamento.	78
Tabela 9: Distribuição do número de pontos estesiométricos (normais e alterados) das mãos por paciente no diagnóstico do tratamento e nervos correspondentes.....	79
Tabela 10: Distribuição do número de pontos estesiométricos (normais e alterados) das mãos por paciente no final do tratamento e nervos correspondentes.....	79
Tabela 11: Distribuição do número de pontos estesiométricos (normais e alterados) dos pés por paciente no diagnóstico do tratamento e nervos correspondentes.....	80
Tabela 12: Distribuição do número de pontos estesiométricos (normais e alterados) dos pés por paciente no final do tratamento do tratamento e nervos correspondentes.....	81
Tabela 13: Distribuição dos pacientes de hanseníase por número de membros afetados conforme definidos pela estesiometria e as respectivas médias da somatória do número de pontos alterados por membro e sua evolução.....	82
Tabela 14: Série Histórica de Casos Novos Detectados de Hanseníase em Menores de 15 anos em Jardinópolis, 2014-2019.....	94
Tabela 15: Número de pré-escolares e escolares matriculados e avaliados após a devolutiva da ficha de autoimagem nos anos de 2016 e 2018.	96

Tabela 16: Caracterização demográfica dos pré-escolares e escolares avaliados em 2016 e 2018.....	97
Tabela 17: Número de pré-escolares e escolares classificados de acordo com os sinais e sintomas marcados na ficha de autoimagem.....	97
Tabela 18: Casos novos de hanseníase na população geral e em menores de 15 anos em Jardinópolis de 2015 a 2019.....	98
Tabela 19: Características demográficas, clínica e laboratorial das 12 crianças menores de 15 anos diagnosticadas com hanseníase em Jardinópolis (2015-2017).	98
Tabela 20: Resultados da sorologia anti-PGL-I (índice de anti-PGL-I; cut off 0,295).....	100
Tabela 21: Dermatoses nos alunos da campanha de 2016.	102

LISTA DE QUADROS

Quadro 1: Grau de Incapacidade física (OMS).	71
Quadro 2: Correlação do padrão de endemia com o coeficiente de detecção em menores de 15 anos.....	94

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AUSPIN	Agência USP de Inovação
CN	Casos Novos
DD	Hanseníase Dimorfa-Dimorfa
DO	Densidade Óptica
DT	Hanseníase Dimorfa-Tuberculóide
DV	Hanseníase Dimorfa-Virchoviano
FL	Fenômeno de Lúcio
GIF	Grau de Incapacidade Física
IAL	Associação Indiana de Leprologistas
MS	Ministério da Saúde
OMS	Organização Mundial da Saúde
PCR	Reação em Cadeia de Polimerase
PGL-I	Glicolípido Fenólico I
PQT	Poliquimioterapia
QSH	Questionário de Suspeição em Hanseníase
RNM	Ressonância Nuclear Magnética
SIG	Sistemas de Informações Geográficas
SW	Semmes-Weinstein
TST	Teste Termorregulador do Suor
TT	Hanseníase Tuberculóide
US	Ultrassonografia
VE	Vigilância Epidemiológica
VV	Hanseníase Virchowiana

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	19
2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA.....	21
2.1 Agente etiológico	21
2.1.1 <i>Mycobacterium leprae</i>	21
2.1.2 <i>Mycobacterium lepromatosis</i>	21
2.2 Diagnóstico de hanseníase	21
2.3 Classificações da Hanseníase	22
2.3.1 Classificação de Madri	22
2.3.2 Classificação de Ridley e Jopling	23
2.3.3 Classificação da Associação Indiana de Leprologistas	23
2.3.4 Classificação Operacional	23
2.4 Exames clínico-fisiológicos auxiliares.....	24
2.4.1 Avaliação das Alterações de Sensibilidades	24
2.4.1.1 Sensibilidade térmica	25
2.4.1.2 Sensibilidade dolorosa	25
2.4.1.3 Sensibilidade tátil	26
2.4.2 Prova da histamina	26
2.4.2.1 Teste da histamina exógena.....	27
2.4.2.2 Teste da histamina endógena.....	27
2.4.3 Teste termorregulador do suor	28
2.4.3.1 Teste do iodo-amido (Reação de Lugol)	28
2.4.3.2 Teste da alizarina.....	29
2.5 Estesiometria das mãos e pés	29
2.6 Exames complementares	30
2.6.1 Baciloscopia	30
2.6.2 Histopatologia	30
2.6.3 Sorologia Elisa IgM anti-PGL-I.....	31
2.6.4 Biologia molecular - PCR	32
2.6.5 Eletrofisiologia	32
2.6.6 Exames de imagem	33
2.7 Ações de Busca Ativa	33
2.8 Epidemiologia espacial	35

3 OBJETIVOS	37
3.1 Objetivo geral.....	37
3.2 Objetivos específicos	37
4 CONSIDERAÇÕES ÉTICAS E BUROCRÁTICAS	38
4.1 Projeto MH-Brasil.....	38
5 RESULTADOS	39
5.1 Artigos publicados	39
5.1.1 Evidence of hidden leprosy in a supposedly low endemic area of Brazil.....	39
5.1.2 Phylogenomics and antimicrobial resistance of the leprosy bacillus <i>Mycobacterium leprae</i>	41
5.1.3 Lucio's Phenomenon: A Life-Threatening Medical Emergency.....	43
5.1.4 Leprosy in a prison population: a new active search strategy and a prospective clinical analysis.	45
5.2 ARTIGOS SUBMETIDOS	48
5.2.1 Lucio's phenomenon: A systematic literature review of definition, clinical feature, histopathogenesis and management.	48
5.2.2 Semmes-Weinstein monofilament: a tool to quantify skin sensation in macular lesions for leprosy diagnosis.	52
5.2.3 Active search strategies, clinicoimmunobiological determinants and training for implementation research confirming the leprosy hidden endemic in the inner of São Paulo, Brazil.	55
5.3 Registro do Questionário de Suspeição em Hanseníase.....	60
5.4 Artigos a publicar	63
5.4.1 Estesiometria por Monofilamentos de Semmes-Weinstein para definição de padrões de alteração de sensibilidade de mãos e pés no diagnóstico e acompanhamento da hanseníase	63
5.4.2 Hanseníase em menores de 15 anos: diferenças e impactos entre Campanha Nacional de Hanseníase e Ações de Implementação em Hanseníase no município de Jardinópolis	89
6 CONCLUSÃO	110
7 REFERÊNCIAS	112
ANEXOS	118
Anexo 1 - Projeto MH-Brasil.....	118
Anexo 2 - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido para Maior de Idade.....	122
Anexo 3 - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido para Menor de Idade.....	123
Anexo 4 - Termo de Consentimento para Guarda de Material Biológico	124

1 INTRODUÇÃO

A hanseníase é uma doença infecciosa, transmissível e de caráter crônico, com período de incubação longo, de amplo espectro de manifestações clínicas, causada pelo *Mycobacterium leprae* ou *M. lepromatosis*, cuja transmissão ocorre pelas vias aéreas superiores, principalmente, de pacientes com alta carga bacilar (MS, 2016). A doença ainda persiste como problema de saúde pública no Brasil e atinge pessoas de qualquer sexo ou faixa etária, apresenta evolução lenta e progressiva e, quando não tratada, pode causar deformidades e incapacidade física, muitas vezes irreversíveis (MS, 2020).

No mundo, foram reportados à Organização Mundial da Saúde (OMS) 208.619 casos novos da doença em 2018. Desses, 30.957 ocorreram na região das Américas e 28.660 (92,6% do total das Américas) foram notificados no Brasil (OMS, 2019). Do total de casos novos diagnosticados no país, 1.705 (5,9%) ocorreram em menores de 15 anos. Quanto ao grau de incapacidade física (GIF), entre os 24.780 (86,5) avaliados no diagnóstico, 2.109 (8,5%) apresentaram deformidades visíveis (GIF2). Diante desse cenário, o Brasil é classificado como um país de alta carga para a doença, ocupando o segundo lugar na relação de países com maior número de casos no mundo, estando atrás apenas da Índia (MS, 2020; OMS, 2019).

A eliminação da hanseníase como problema de saúde pública (definida como uma prevalência registrada menor que 1 caso por 10.000 habitantes) foi alcançada globalmente em 2000. No final de 2000, 108 dos 122 países originalmente listados como endêmicos para hanseníase pela OMS alcançaram a meta de eliminação em nível nacional (NSAGHA et al., 2011). No final de 2005, 116 desses 122 países haviam alcançado a meta. De acordo com a recomendação da OMS de integração do controle da hanseníase à atenção primária à saúde, o Brasil estabeleceu a integração das ações de controle da hanseníase à atenção primária à saúde no ano de 2000 (RAPOSO; NEMES 2012), porém o cumprimento da meta da OMS de eliminar a doença como problema de saúde pública no Brasil foi acompanhado por uma queda na divulgação da doença e apagão no ensino da hanseníase nas faculdades de medicina (ALVES et al., 2014; ALVES et al. 2016; GIRI; PHALKE; AARIF, 2011). Apesar do tratamento eficaz da hanseníase e dos esforços maciços de educação pública para facilitar o controle da hanseníase por meio do serviço de saúde geral no Brasil, a experiência clínica das equipes de atenção primária à saúde em relação à hanseníase diminuiu e literatura recente tem evidenciado endemia oculta no país, mesmo em áreas não endêmicas (BERNARDES-FILHO et al., 2017; FRADE et al., 2017).

No estado de São Paulo, houve uma queda significativa nos coeficientes de detecção da hanseníase após a introdução da poliquimioterapia (PQT) e, a partir de 2006, esse estado foi considerado não endêmico para a doença, com uma taxa de prevalência abaixo de 1/10.000 habitantes, atingindo 0,23/10.000 habitantes em 2015. Paralelamente a esse fato, no ranking dos estados, São Paulo ocupa a terceira posição entre aqueles com o menor coeficiente de detecção geral de novos casos (2,73/100.000 habitantes). Diferentemente de muitas regiões do Brasil, todos os indicadores no estado de São Paulo indicam uma tendência para controlar a doença na maioria de seus municípios (BERNARDES-FILHO et al., 2017).

Segundo Bernardes-Filho et al. (2017), houve constatação do despreparo da atenção básica para diagnosticar hanseníase, mesmo nas formas clássicas, no município de Jardinópolis, São Paulo, tendo em vista o diagnóstico de 24 casos novos apenas no segundo semestre de 2015, número bem mais elevado que a curva histórica do município, com graus de incapacidade já estabelecidos, constituindo-se inquestionável o status de endemia oculta no município (prevalência de 4,4/10.000 habitantes em 2015), um paradoxo à realidade epidemiológica do Estado de São Paulo, oficialmente declarado como de baixa endemia.

Diante dos resultados preliminares já publicados (BERNARDES-FILHO et al., 2017) e da consequente definição das áreas prioritárias no município, os principais objetivos da pesquisa foram: conhecer a real situação epidemiológica de Jardinópolis em relação à hanseníase; avaliar se o treinamento em hanseníase dos profissionais da atenção básica e a aplicação do questionário de suspeição em hanseníase (QSH) influenciaram nos indicadores de hanseníase do município, principalmente em relação à taxa de detecção de novos casos.

Frente ao alarmante número de casos de hanseníase diagnosticados no Pronto Socorro de Jardinópolis, presença de casos avançados da doença, evidência de diagnóstico tardio (75% dos pacientes com grau de incapacidade funcional no diagnóstico) e da definição de áreas prioritárias em hanseníase no município de Jardinópolis pelo georreferenciamento, tornou-se evidente o quanto os profissionais de saúde da atenção básica do município de Jardinópolis encontravam-se despreparados para diagnosticar a doença.

2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1 Agente etiológico

2.1.1 *Mycobacterium leprae*

Taxonomicamente, o *M. leprae* pertence à ordem Actinomycelalis e família Mycobacteriaceae, o gênero *Mycobacterium* também inclui o complexo *Mycobacterium tuberculosis*, o complexo *Mycobacterium avium*, e outras micobactérias e numerosas espécies saprófitas presentes no solo e na água. O *M. leprae* apresenta-se sob a forma de bacilo reto ou levemente encurvado, com extremidades arredondadas, medindo aproximadamente de 1 a 8 µm de comprimento e 0,3 µm de diâmetro (GOULART; PENNA; CUNHA, 2002). No homem, esse bacilo é um parasito encontrado infectando predominantemente macrófagos, onde pode ser observado formando aglomerados ou globias. Além dos macrófagos, o *M. leprae* invade células do sistema nervoso periférico, célula de Schwann, que tem grande importância na patogênese da hanseníase. A replicação do bacilo é muito lenta e ocorre por processo de divisão binária, que pode levar até 20 dias para se completar (PINHEIRO et al., 2011). A proliferação lenta, a antigenicidade baixa e a limitação metabólica do *M. leprae* são explicações para os longos períodos de incubação da hanseníase (MENDONÇA et al., 2008).

2.1.2 *Mycobacterium lepromatosis*

O *Mycobacterium lepromatosis* foi descoberto como causador da hanseníase virchowiana difusa em dois pacientes de origem mexicana que morreram da doença (HAN et al., 2008). Uma análise posterior de 22.814 nucleotídeos revelou uma diferença de 9,1% entre o *M. leprae* e o *M. lepromatosis* para substanciar uma divergência no nível de espécie que ocorreu há aproximadamente 10 milhões de anos. Essa divergência é muito anterior (~ 88 vezes) do que a conhecida divergência entre *M. tuberculosis* e *M. bovis* (113.000 anos atrás) (SHARMA et al., 2020).

2.2 Diagnóstico de hanseníase

De acordo com as Diretrizes para vigilância, atenção e eliminação da hanseníase como problema de saúde pública, define-se com hanseníase o indivíduo que apresentar um ou mais dos

seguintes sinais cardinais: a) lesão(ões) e/ou área(s) da pele com alteração da sensibilidade térmica e/ ou dolorosa e/ou tátil; e/ou b) espessamento de nervo periférico, associado a alterações sensitivas e/ou motoras e/ou autonômicas; e/ou c) presença de bacilos *M. leprae*, confirmada na baciloscopia de esfregaço intradérmico ou na biópsia de pele (MS, 2016).

Segundo a OMS (2021), em um país ou área endêmica, um indivíduo deve ser considerado portador de hanseníase se apresentar um dos seguintes sinais cardinais: lesão cutânea consistente com hanseníase e com perda sensitiva definida, com ou sem nervos espessados esfregaços positivos na pele.

Se houver história epidemiológica da doença, deve-se valorizar sintomas inespecíficos, tais como congestão nasal, artrite, parestesias, pele seca, edema dos membros, acrocianose, olhos secos, bolhas e úlceras, livedo reticular, intolerância ao calor com sudorese localizada nas áreas pilosas (MS, 2016). Para o diagnóstico correto, é necessário o entendimento do conceito espectral da hanseníase. A partir deste conhecimento, são aplicadas classificações, que auxiliam a compreensão e norteiam a terapêutica.

2.3 Classificações da Hanseníase

2.3.1 Classificação de Madri

A classificação de Madri (1953) adota critérios de polaridade, baseados nas características clínicas da doença, que foram acrescidos pelos aspectos bacteriológicos, imunológicos e histológicos da hanseníase, definindo os grupos polares, tuberculoide e virchoviano; o grupo transitório e inicial da doença, a forma indeterminada; e o instável e intermediário, a forma borderline ou dimorfa (CONGRESS OF MADRI, 1953). Os quatro grandes critérios que definem a classificação da doença são os abaixo citados:

- Clínico: aspectos das lesões cutâneas, variando em número, extensão, definição de margens e simetria de distribuição.
- Bacteriológico: presença ou ausência do *M. leprae*, e seus aspectos morfológicos, variando de numerosos, íntegros e agrupados, formando globias, a raros, fragmentados e ausentes.
- Imunológico: imunorreatividade à lepromina – reação de Mitsuda, com leitura após 21 a 28 dias.
- Histológico: aspectos histopatológicos das lesões, variando de granulomas epitelioides bem definidos a infiltrado difuso de histiócitos xantomizados.

2.3.2 Classificação de Ridley e Jopling

A classificação de Ridley e Jopling (1966), sem alterar fundamentalmente a classificação de Madri e mantendo o conceito de polaridade de Rabello permitiu uma melhor compreensão do aspecto espectral de hanseníase. Essa classificação adota subgrupos dentro do espectro, que obedece critérios clínicos e bacteriológicos, e enfatiza os aspectos imunológicos e histopatológicos. Siglas são utilizadas para indicar as duas formas polares tuberculóide-tuberculóide (TT) e virchoviano-virchoviano (VV) e os três subgrupos: dimorfa-tuberculóide (DT), dimorfa-dimorfa (DD), dimorfa-virchoviano (DV) (RIDLEY; JOPLING, 1966).

2.3.3 Classificação da Associação Indiana de Leprologistas

Na hanseníase, as lesões maculares têm recebido um lugar de grande importância pela Associação Indiana de Leprologistas (IAL), porque ocorrem com muita frequência na população indiana. A classificação da IAL considera que as lesões maculares são observadas em todas as formas da hanseníase (IAL, 1981). Uma das lacunas da classificação de cinco grupos de Ridley e Jopling é a dificuldade de delinear essas lesões maculares por sua histopatologia inespecífica, além das formas exclusivamente neurais (hanseníase neural pura).

Para um diagnóstico preciso, deve-se considerar que nenhuma das classificações apresentadas acima inclui todas as manifestações clínicas da hanseníase, particularmente aquelas que envolvem formas maculares e neurais puras. A classificação adequada da doença é de fundamental importância para o tratamento e manejo do paciente. A classificação incorreta dos pacientes pode permitir uma maior transmissão da infecção devido a subtratamento.

2.3.4 Classificação Operacional

Reconhecendo o problema da má implementação de programas de controle da hanseníase devido à qualidade variável dos esfregaços de pele em muitas regiões (GUPTE et al., 1988; VETOM; PRITZE, 1989; BHATIA et al., 1990; CROFT et al., 1998), a OMS propôs em 1982 uma classificação simplificada e operacional, indicada para o trabalho de campo, predominantemente clínico para diagnosticar e classificar pacientes. De acordo com

esse sistema, que era principalmente para uso operacional, os pacientes com > 5 lesões são classificados como multibacilares, enquanto que se houver ≤ 5 lesões a classificação é paucibacilar (NORMAN; JOSEPH; RICHARD, 2004). No sentido de agilizar o diagnóstico e tratamento na rede básica de saúde pública, o Ministério da Saúde adotou a mesma classificação operacional.

Embora esta classificação seja suficiente para definição do tratamento, é passível de diversas falhas. Primeiro, o exame dermatoneurológico deve ser feito por profissional treinado e o diagnóstico é de competência médica. Em segundo lugar, as lesões podem ser subestimadas devido a não realização do exame clínico completo (corpo inteiro), geralmente por negligenciamento do médico e/ou por inibições ou restrições culturais do paciente. Com isso, a detecção das lesões por hanseníase, mesmo em mãos experientes, pode ser difícil em certos casos, como em pacientes com lesões hipocrômicas hipoestésicas que podem suscitar uma importante variação interobservador dos achados, tornando a abordagem subjetiva e, por vezes, muito discrepantes. Outro aspecto não considerado na classificação operacional é o tamanho da lesão. Assim, diante de todas essas fragilidades em relação ao uso exclusivo de lesões de pele na classificação da hanseníase, alguns casos multibacilares podem ser incorretamente classificados como paucibacilares e, assim, tratados com um regime paucibacilar. O risco de reativação da doença por tratamento insuficiente pode ser grande nesses pacientes paucibacilares classificados incorretamente e tratados em menor tempo.

2.4 Exames clínico-fisiológicos auxiliares

2.4.1 Avaliação das Alterações de Sensibilidades

Durante o tratamento da doença, a avaliação sensitiva, realizada periodicamente, permite detectar alterações sensoriais e acompanhar a evolução do quadro. A realização do teste de sensibilidade deve seguir alguns princípios (FRADE et al., 2021):

Para todas as avaliações de sensibilidade (térmica, tátil e dolorosa):

1. O paciente deverá estar num ambiente calmo e silencioso;
2. Disponibilize um tempo específico para os testes objetivando garantir que ambos (paciente e médico) estejam concentrados na avaliação;
3. Garanta que o instrumento utilizado seja menor que a área ou lesão a ser testada;

4. Garanta, em áreas de sensibilidade normal, que o paciente entenda o teste, o tipo e a intensidade da sensibilidade a ser testada com olhos abertos e fechados;
5. Avaliação, preferencialmente de olhos vendados, sempre comparativa entre lesão e periferia da lesão, de maneira alternada e, as vezes, simulada (sem tocar), estando atento às respostas e condicionamento do paciente.
6. Marque previamente com caneta pequenos sinais de “-” para garantir precisamente os pontos a serem testados, tornando-os “+” se NORMOESTESIA, “0” se ANESTESIA, ou mantendo-o “-” quando HIPOESTESIA. A hiperestesia é rara.
7. Teste é diagnóstico quando maioria dos pontos de HIPOESTESIA ou ANESTESIA encontram-se dentro da(s) área(s) suspeitas, diferente da periferia de NORMOESTESIAS;
8. Ao final, torne o exame consciente visualmente ao paciente.

2.4.1.1 Sensibilidade térmica

O teste de sensibilidade térmica nas lesões e nas áreas suspeitas deve ser realizado, sempre que possível, com algum instrumento que demonstre claramente a diferença entre o quente (até 45°C) e frio (MS, 2016; MS, 2017). Podem ser utilizados tubos de ensaios com água aquecida e fria, algodão embebido em álcool ou éter e outro seco, instrumento metálico gelado e aquecido, e haste flexível com algodão nas pontas, tendo em uma das extremidades algodão seco e na outra embebido em álcool ou éter. Esses instrumentos devem ser encostados alternadamente de modo leve e com certa rapidez, na área de pele são primeiramente, a fim de se julgar o estado mental do paciente e seu desejo de cooperar no exame, e em seguida na zona suspeita, devendo o paciente acusar as sensações que cada toque lhe despertar. Para avaliação da sensibilidade térmica em lesões pequenas, o tubo de ensaio pode não ser adequado.

2.4.1.2 Sensibilidade dolorosa

O teste para sensibilidade dolorosa pode ser realizado com alfinete. No entanto, as dificuldades de esterilização dos mesmos frente aos riscos de uma perfuração acidental, faz com que a agulha de insulina, estéril e facilmente disponível nas unidades de saúde, torne mais adequada, sendo as micro lesões eventuais menos graves e mais aceitáveis frente ao risco de uma doença transmissível. O canhão da agulha também pode ser usado para

avaliação de tato grosseiro/pressão (MS, 2016; MS, 2017). Deve-se garantir a diferença entre sensibilidade dolorosa (ponta, sentir o “ai”) ou tátil (cabo), alternando essas sensações para garantir exatidão do teste e evitar falseamento de respostas pelo paciente.

2.4.1.3 Sensibilidade tátil

Para avaliação da sensibilidade tátil, inicialmente a caneta pode ser usada para discriminar grosseiramente áreas suspeitas, devendo fazer deslizá-la leve, lenta, contínua e linearmente, passando de uma área proximal com sensibilidade normal, pela área suspeita e, finalizando, na área distal com sensibilidade normal (MS, 2016; MS, 2017). O paciente deve ser orientado a perceber alterações mínimas e relatá-las de imediato. Deve-se atentar a demora de resposta ao estímulo (sensibilidade diminuída = hipoestesia) o que caracteriza agressão irregular da bainha de mielina. Por vezes, essas alterações podem acompanhar todo território do nervo, sendo preferencialmente de distal para proximal. Outros instrumentos que podem ser utilizados são: uma pequena mecha de algodão, ou qualquer instrumento leve e fino como monofilamento do estesiômetro, fio dental, etc.

2.4.2 Prova da histamina

A histamina é sintetizada e liberada por diferentes células humanas, especialmente basófilos, mastócitos, plaquetas, neurônios histaminérgicos, linfócitos e células enterocromafínicas, sendo estocada em vesículas ou grânulos liberados sob estimulação (MAINTZ; NOVAK, 2007). Ela é amina biogênica vasodilatadora envolvida em processos bioquímicos de respostas imunológicas, tais como extravasamento de plasma que acarreta o aparecimento de edemas, vermelhidão, coceira dentre outros (CRIADO et al., 2010).

A histamina é um dos principais mediadores químicos envolvidos na resposta inflamatória anafilática e na resposta alérgica, sendo pré-formada e armazenada nos mastócitos. Tem sua liberação mediante estimulação, como no caso da hipersensibilidade imediata e nas reações alérgicas pela interação do antígeno anticorpo na superfície dos mastócitos. Ela exerce um efeito vasodilatador predominantemente sobre os vasos sanguíneos finos, resultando aumento da permeabilidade vascular, em rubor, queda da resistência periférica total e redução da pressão sanguínea. A reação cutânea à histamina permite apreciar a reatividade dos capilares cutâneos e é baseada nesse fato que tem seu emprego na hanseníase (CRIADO et al., 2010).

2.4.2.1 Teste da histamina exógena

O processo mais simples para realizar a prova da histamina consiste em picar com uma agulha de injeção fina através de uma gota de fosfato ou cloridrato de histamina 1 por 1000 colocada previamente sobre a área suspeita e numa região normal mais distante (COOPER, 1950). Na sequência, observamos uma série de alterações cutâneas conhecidas como tríplice reação de Lewis (LEWIS, 1924; LEWIS; GRANT, 1924), são elas:

1º) No local da picada, 20 a 40 segundos após, aparece um eritema circunscrito resultante da vasodilatação das vênulas cutâneas;

2º) Depois de 1 a 3 minutos, observa-se um eritema reflexo secundário, de 3 a 5 cm de diâmetro, cujos limites periféricos são irregulares. Essa reação, característica da pele normal, estará ausente na pele que apresente alterações no sistema nervoso periférico, como a Hanseníase;

3º) Finalmente, após 2 a 4 minutos, no local da punctura, aparece uma pápula arredondada e anêmica que perdura de 5 a 6 minutos, sobre existindo ao lado eritematoso, que desaparece dentro desse prazo. Essa é a maneira da pele normal reagir à histamina, guardadas as pequenas variantes dependentes de condições particulares da região, na qual se pratica a prova e de variações individuais da reação.

Para interpretação do teste, considera-se reação completa o aparecimento da tríplice reação de Lewis. Quando não há o aparecimento do eritema reflexo ou este está em menor intensidade na mácula ou área suspeita, o teste estará incompleto e deve-se descrever como arreflexia ou hiporreflexia à histamina (LEWIS, 1924; LEWIS; GRANT, 1924; RODRIGUEZ; PLANTILLA, 1932).

2.4.2.2 Teste da histamina endógena

Apesar de simples e prático, a realização do teste da histamina exógena esbarra na dificuldade de acesso à solução de fosfato ou cloridrato de histamina. Uma outra forma simples de se avaliar o reflexo vasomotor em resposta à histamina foi descrita por Campos e Bechelli (1946) no trabalho premiado no Concurso de Monografias do Serviço Nacional de Lepra em 1944, intitulado: “Sintomatologia Nervosa da Lepra”, como “prova da picada”. Esta prova no diagnóstico das máculas e áreas anestésicas fundamenta-se no mesmo princípio da prova da histamina, e o seu modo de realização é idêntico àquela. Apenas a intensidade do eritema é menos acentuada que a obtida pela prova da histamina. Por outro lado, possui uma grande vantagem para o clínico geral, que necessita apenas dispor de uma agulha, com a qual se fazem algumas picadas, bem próximas

uma das outras, quase que superpostas, seja na mácula suspeita, seja na área de pele que a circunda, obtendo-se assim a tríade de Lewis, com idêntico aspecto e caracteres que a obtida pela prova da histamina. O aparecimento da tríade reação de Lewis em resposta às picadas na pele são é atribuída ao fato de que as várias puncturas libertam a histamina na pele.

Uma outra forma simples e prática de se avaliar a capacidade reativa dos vasos dérmicos à histamina endógena, sem o inconveniente do desconforto por múltiplas puncturas por agulha é pela aplicação de uma pressão como na indução do dermografismo, na mácula suspeita e na área que a circunda. Traça-se uma reta com um objeto rombo, com pressão contínua, passando da área proximal supostamente normal à área suspeita e, por fim, sobre área distal também supostamente normal. Observam-se após alguns segundos as mesmas reações propostas por Lewis à histamina, porém de menor intensidade (MS, 2017).

A interpretação desses testes segue os mesmos princípios descritos para o teste da histamina exógena.

2.4.3 Teste termorregulador do suor

Testes da função sudomotora auxiliam na localização, diagnóstico e monitoramento da progressão da doença em distúrbios neurológicos associados à neuropatia autonômica. O teste termorregulador do suor (TTS) é usado para avaliar a integridade das vias sudomotoras simpáticas centrais e periféricas do sistema nervoso central para as glândulas sudoríparas cutâneas. A temperatura corporal central é aumentada aumentando a temperatura ambiente, que por sua vez eleva a temperatura do sangue e da pele. O grau e a extensão da produção de suor são então visualizados com um corante indicador (ILLIGENS; GIBBONS, 2009).

O ideal para realização do TTS é que o mesmo seja realizado em uma sala ou câmara com temperatura e umidade controladas, com temperatura ajustada para 45-50°C e umidade relativa de 35-40%. O paciente fica em decúbito dorsal sobre uma mesa e é coberto com um indicador que muda de cor na presença de umidade. O suor produz uma mudança no pH local, resultando na mudança da cor do indicador e marcando o local da produção de suor. Dois indicadores comuns incluem a solução iodo-amido e o composto de alizarina.

2.4.3.1 Teste do iodo-amido (Reação de Lugol)

Aplica-se homogeneamente solução de iodo, a qual pode ser substituída por solução de povidona, com algodão, cobrindo a(s) lesão(ões) suspeitas e a área periférica supostamente

normal; peneira-se amido de milho sobre a área e solicita-se que o paciente faça algum exercício sem tocar nas regiões examinada e controle normal, em ambiente quente e úmido, por aproximadamente 10 a 20 minutos. O resultado se firma pela ausência e/ou diminuição de coloração azulada/vinhosa na área suspeita, como se apresenta na periferia com sudorese normal. Pode-se observar ilhas ou ilhotas de anidrose e/ou hipoidrose após exercícios (SATO et al., 1988).

2.4.3.2 Teste da alizarina

A alizarina é um corante e pigmento vermelho derivado originalmente da raiz da garança da espécie *Rubia tinctorum*. Para a realização deste teste, utiliza-se o composto de alizarina (vermelho de alizarina, amido de milho e carbonato de sódio, na seguinte proporção 1:2:1) (ILLIGENS; GIBBONS, 2009). O composto de alizarina pode ser manipulado em forma de pó compacto tornando-se seu uso mais simples que a solução de iodo-amido. Aplica-se o composto cobrindo a(s) lesão(ões) suspeitas e a área periférica supostamente normal e solicita-se que o paciente faça algum exercício sem tocar nas regiões examinada e controle normal, por aproximadamente 10 a 20 minutos. Com a transpiração do paciente, de forma semelhante ao teste do iodo-amido, o resultado se firma pela ausência e/ou diminuição de coloração azulada/vinhosa na área suspeita, como se apresenta na periferia com sudorese normal. Pode-se observar ilhas ou ilhotas de anidrose e/ou hipoidrose após exercícios.

Na experiência do autor, observa-se impregnação folicular do composto de alizarina quando utilizado no formato de pó compacto, evidenciado pela mudança de cor pontualmente em cada folículo da área testada.

2.5 Estesiometria das mãos e pés

Em 1898, Von Frey introduziu um método de avaliação tátil através de filamentos, que registraram a sensibilidade à pressão através da observação do limiar mínimo obtido em cada um. Em 1962, Weinstein aperfeiçoou o método de Von Frey, adaptando os monofilamentos de nylon em hastes plásticas. Este método determinado de estesiometria por monofilamentos de Semmes-Weinstein (SW), é muito utilizado na prática clínica para medidas de sensibilidade das fibras de adaptação lenta, devido à simplicidade, rapidez e baixo custo (CARVALHO et al, 2009). Este teste utiliza um conjunto de monofilamentos de nylon que avalia a percepção do toque leve à sensibilidade de pressão profunda. Os monofilamentos são

confeccionados com fios do mesmo tamanho e de diferentes diâmetros, com uma variação de força de 0,05g a 300g. O Kit original de Semmes-Weinstein é composto por 20 monofilamentos, mas atualmente padronizou-se o kit de 6 monofilamentos para os registros de sensibilidade, sendo diferenciados conforme a cor: verde (0,05 grama-força), azul (0,2 grama-força), violeta (2 grama-força), vermelho (4 grama-força), laranja (10 grama-força) e rosa (300 grama-força).

Atualmente o teste de SW modificado proposto e fabricado no Brasil pela SORRI-Bauru, é considerado padrão-ouro para a avaliação da sensibilidade cutânea, com ampla aplicação clínica e confiabilidade (LEITE et al, 2010). O uso dos monofilamentos SW para avaliação da sensibilidade tátil em pacientes com hanseníase é um método validado para diagnóstico e o monitoramento da neuropatia da hanseníase e usado no programa nacional de controle da doença desde o início da década de 1990.

A estesiometria das mãos e pés avalia os limiares de sensibilidade dos nervos ulnar, mediano e tibial posterior, responsáveis pela sensibilidade na palma das mãos e plantas dos pés, do cutâneo radial, responsável pela inervação de uma parte do lado dorsal da mão, e dos nervos surais que inervam a lateral dos pés.

2.6 Exames complementares

2.6.1 Baciloscopia

A baciloscopia é um exame simples e antigo, cuja especificidade no raspado dérmico é de 100%, porém sua sensibilidade é variável devido as muitas possibilidades de problemas na sua execução, tais como material inadequado, fixação inadequada e leitura por profissional não experiente. Resultado positivo classifica o caso como multibacilar, porém o resultado negativo não exclui o diagnóstico clínico e não classifica obrigatoriamente o doente como paucibacilar. Após cuidadoso exame físico do paciente, seleciona-se a(s) área(s) de coleta, preferencialmente lesões, escolhendo-se as mais infiltradas e sempre nas bordas (MS, 2010).

2.6.2 Histopatologia

Nos casos possíveis, a biópsia cutânea, na maioria das vezes, afasta ou confirma o diagnóstico, define o tipo ou subgrupo e dá informações sobre os índices baciloscópico e morfológico, estadio evolutivo e presença de alterações reacionais (MAYMONE et al., 2020).

Na histopatologia das lesões cutâneas, pode-se encontrar características clássicas em todas as formas da doença. Os achados microscópicos no polo tuberculoide são a formação de granulomas de células epitelioides e células de Langhans associados a infiltrado inflamatório rico em linfócitos, ocupando a derme e encostando na epiderme, muitas vezes com destruição de nervos e anexos. Bacilos álcool-ácido resistentes são ausentes ou raros (LASTÓRIA, J. C.; MORGADO DE ABREU, 2014).

Por outro lado, no polo virchoviano, os granulomas são desorganizados e constituídos por macrófagos espumosos (células de Virchow), repletos de bacilos, formando globias. Linfócitos são raros e há uma faixa de tecido conjuntivo separando a epiderme do processo inflamatório dérmico (faixa de Unna) (MASSONE; BELACHEW; SCHETTINI, 2015).

Quanto aos pacientes dimorfos, na medida em que caminham do polo de resistência ao polo anérgico, gradativamente ocorre indiferenciação dos granulomas e aumento do índice baciloscópico. A avaliação desses fatores em conjunto permite classificá-los dentro do espectro da doença (LASTÓRIA, J. C.; MORGADO DE ABREU, 2014).

2.6.3 Sorologia Elisa IgM anti-PGL-I

A sorologia para hanseníase já é conhecida desde a década de 1980, quando foi descoberta a parte mais imunológica e específica da parede celular do bacilo, do ponto de vista humoral: o glicolípido fenólico I (PGL-I) (HUNTER; BRENNAN, 1981). Níveis altos de IgM anti-PGL-I indicam doença multibacilar não tratada ou recente, ou exposição intensa e recente ao *M. leprae*, com alto risco de adoecimento. A técnica falha em detectar indivíduos paucibacilares e alguns dimorfos recentes (SPENCER; BRENNAN, 2011).

O PGL-I é um glicofosfolípido celular constituinte da parede celular do bacilo e que tem afinidade por receptores da célula de Schwann facilitando a penetração intracelular. A técnica usada é a ELISA e trata-se da busca de anticorpos do tipo IgM, sendo positivo dentre os multibacilares (90%) e 40-50 dentre os paucibacilares e em 5 a 10% em indivíduos saudáveis de áreas endêmicas (BRASIL et al., 2003). Estudos demonstram a importância do anti-PGL-I quanto: decisão e monitoramento do tratamento, auxiliar na busca entre comunicantes e está diretamente relacionado à carga bacilar (BARRETO et al., 2015; BARRETO et al., 2017).

A taxa de soropositividade anti-PGL-I em ambientes endêmicos se correlaciona bem com a incidência de hanseníase na comunidade (BARRETO et al., 2015). A positividade da sorologia IgM anti-PGL-I é um indicador para a alta taxa de infecção em cidades

hiperendêmicas e títulos positivos para anti-PGL-I demonstraram ser um biomarcador de infecção em nível individual, como bem como um biomarcador de maior risco de adoecimento entre comunicantes, podendo representar um risco 8 vezes maior de progressão da doença (BRASIL et al., 2003).

2.6.4 Biologia molecular - PCR

Diversos estudos têm avaliado o uso da reação em cadeia de polimerase (PCR) no diagnóstico de hanseníase por poder detectar quantidades muito pequenas de bacilos (TRUMAN et al., 2008). Ainda há, entretanto, ampla discussão quanto a que *primers* e amostras clínicas utilizar, a fim de obter um teste que tenha boa acurácia e possa ser aplicado em campo.

Diversas amostras clínicas foram utilizadas na pesquisa do bacilo: biópsia cutânea, raspado dérmico, nervos, urina, swabs nasais e orais, sangue, lesões oculares. Vários são os *primers* utilizados para detectar o *M. leprae*, destacando o RLEP, muito utilizado com especificidade de 73% porém sensibilidade de 91%. No entanto, por cruzar também com *M. tuberculosis*, pode-se associar com Ag85 e 16S que tem especificidade de 100 porém sensibilidade de 50% (MARTINEZ et al., 2011; MARTINEZ et al., 2014).

2.6.5 Eletrofisiologia

A eletroneuromiografia é composta por uma série de testes neurofisiológicos que visam o estudo funcional do sistema nervoso periférico. Ela tem o poder de diferenciar a degeneração axonal e desmielinização, o qual é de extrema importância para o diagnóstico diferencial e tratamento das neuropatias periféricas. Outra importância relacionada a esse exame distinguir mononeuropatias isoladas ou múltiplas de polineuropatias (JARDIM et al., 2004).

Os estudos de eletrofisiologia permitem avaliar o grau e localização das lesões neurais e detectam alterações precoces em pacientes oligo ou assintomáticos, antes que seja possível sua detecção ao exame clínico (SANTOS et al. 2017). Apesar de não haver padrão eletroneuromiográfico patognomônico da doença, na maioria das vezes observa-se uma mononeuropatia múltipla assimétrica, sensitivo-motora, com focos de desmielinização. Outros padrões encontrados em menor frequência são o de mononeuropatia isolada em

pacientes tuberculoides e polineuropatia distal em pacientes virchowianos (GARBINO; HEISE; MARQUES, 2016).

A eletroneuromiografia pode ser indicada em três momentos:

a) No auxílio ao diagnóstico de neuropatia ativa, em paciente com hanseníase já diagnosticada. Isto se aplica quando os sintomas e a clínica não são suficientes, impondo-se o diagnóstico diferencial, com dores musculoesqueléticas, miofasciais tendinosas e periarticulares ou de origem comportamental, como, por exemplo, a simulação.

b) No diagnóstico da hanseníase neural primária e para a busca de um possível nervo para biópsia, ou seja, o estudo histopatológico.

c) Para seguimento de neuropatias confirmadas, visando-se a uma localização mais apurada, a caracterização da atividade fisiopatológica recente no nervo e sítios de compressão nos túneis osteoligamentares e embasamento para as decisões terapêuticas, como um tratamento clínico mais efetivo e indicações cirúrgicas.

2.6.6 Exames de imagem

Exames de imagem, em particular a ressonância nuclear magnética (RNM) e a ultrassonografia (US) têm sido utilizados na avaliação morfológica de nervos periféricos em pacientes com hanseníase. Artigo de Martinoli et al. (2000) comparou os métodos, demonstrando sua sensibilidade na detecção não só de sinais de neuropatia hanseniana, como aumento do volume dos nervos e anormalidades fasciculares, mas também de neurite nos episódios reacionais, como edema, hipercaptação de contraste na RNM e aumento da vascularização ao doppler ultrassonográfico. Jain et al. (2009) mostraram que a avaliação dos nervos por US é mais sensível na detecção de alterações quando comparada à avaliação clínica. Outros estudos têm evidenciado que o aumento da área de secção do nervo e a assimetria desta medida em relação ao nervo contralateral auxiliam no diagnóstico e seguimento da neuropatia hanseniana (FRADE et al., 2013; LUGAO et al., 2016).

2.7 Ações de Busca Ativa

Novos casos de hanseníase podem ser descobertos por dois métodos de detecção: passivo e ativo. O primeiro ocorre na unidade de saúde, quando o indivíduo procura voluntariamente o serviço por apresentar sinais da doença. Já o segundo consiste na busca

sistemática de pacientes, por meio de ações de investigação epidemiológica, exame coletivo com inquéritos e campanhas, e exame da demanda espontânea de serviços gerais de saúde e mobilização da comunidade vinculada à unidade. O Ministério da Saúde recomenda a realização de uma busca ativa de casos sempre que houver suspeita de subnotificação (MS, 2016). Ações de busca ativa de casos aumentam a chance de diagnóstico precoce, tratamento oportuno e outras medidas de vigilância, controle e reabilitação necessárias. Por outro lado, essas ações também podem evidenciar a hanseníase endêmica oculta (FRADE, et al., 2017).

Uma revisão foi realizada entre 17 de maio e 10 de agosto de 2020, utilizando os bancos de dados listados na Tabela 1. Palavras-chave ou termos de assunto equivalentes foram identificados por meio de descritores de ciências da saúde (DeCS), um vocabulário estruturado trilingue criado pelo Centro Latino-Americano e do Caribe de Ciências da Saúde Informações (LILACS / BIREME), nos três idiomas (português, inglês e espanhol) incluídas nesta revisão. Os seguintes termos de pesquisa foram utilizados e restritos aos campos "título", "resumo" e "palavras-chave":

Bases de dados brasileiras: BVS e Scielo: "hanseníase" AND "busca ativa"; "hanseníase" AND "campanha"; "hanseníase" E "vigilância". Bases de dados internacionais: LILACS e PubMed: "leprosy" AND "active search"; "leprosy" AND "campaign"; "leprosy" AND "surveillance".

O protocolo definiu os seguintes critérios de inclusão: artigos que descrevem ações de busca ativa de casos de hanseníase e apresentam o número de indivíduos avaliados e o número de novos casos diagnosticados. Os critérios de exclusão consistiram em artigos em que a metodologia utilizada não foi descrita e estudos retrospectivos.

Tabela 1: Bases pesquisadas e número de artigos avaliados na revisão de busca ativa x hanseníase.

Banco de dados	Website	n
Biblioteca Virtual em Saúde (BVS)	http://brasil.bvs.br/	79
Scientific Electronic Library Online (SciELO)	http://scielo.org/php/index.php	64
ScienceDirect	www.sciencedirect.com	51
PubMed	http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed	373
Total		567

Fonte: Próprio autor

Os dados relevantes que foram coletados nas publicações selecionadas para a revisão sistemática foram: autores, periódico, título, ano de publicação, período de estudo, área de estudo, exames complementares realizados, população, profissional ou grupo responsável pela

avaliação clínica, número de indivíduos avaliados, número de novos pacientes com hanseníase, número de pacientes com hanseníase menores de 15 anos, classificação operacional e classificação clínica (classificação de Madrid).

Os dados extraídos dos artigos selecionados foram transferidos para planilha do Excel 6.0 e avaliados de forma independente por dois revisores (Fred Bernardes Filho e Marco Andrey Cipriani Frade).

Muitos estudos descrevem ações de busca ativa na hanseníase, mas a maioria deles relatam sobre ações de busca ativa realizadas por profissionais da atenção básica baseada quase que exclusivamente em sinais cutâneos, e os casos suspeitos de hanseníase encaminhados ao especialista. Outra observação importante deve-se ao fato de que o diagnóstico, na maioria destes estudos, é concluído somente após confirmação por raspado dérmico com presença do *M. leprae* ou biópsia compatível com hanseníase, não valorizando os sintomas neurológicos.

2.8 Epidemiologia espacial

Epidemiologia espacial é a descrição e análise das variações geográficas do estado de saúde e doença das populações, correlacionada a fatores de risco demográficos, ambientais, comportamentais, socioeconômicos, genéticos e infecciosos (ELLIOTT; WARTENBERG, 2004). O lugar, ou espaço onde as pessoas vivem e trabalham, há tempos tem sido reconhecido como um componente essencial na epidemiologia (CROMLEY; MCLAFFERTY, 2002).

Desde finais da década de 80 que na área da saúde vem se discutindo, e experimentando, diversas abordagens onde a localização espacial e os Sistemas de Informações Geográficas (SIG) têm papel destacado (RUSHTON, 2003). Ainda que nos momentos iniciais estes estudos estivessem na contramão dos modelos analíticos vigentes na epidemiologia, baseado em abordagens estritamente individuais na busca por fatores de risco para doenças crônicas, em poucos anos operou-se um importante resgate do papel do ambiente sociocultural na determinação das doenças (CARVALHO; SOUZA-SANTOS, 2005). O interesse pela epidemiologia espacial tem crescido nos últimos 20 anos, aumentando sua complexidade, sofisticação e utilidade. O desenvolvimento do sistema de posicionamento global entre as décadas de 1970 e 1990, os recentes avanços na capacidade de processamento dos computadores pessoais, nos SIG e na disponibilização de dados espaciais, ampliaram o acesso destas ferramentas a um grande número de pesquisadores, permitindo o mapeamento

com precisão e acurácia de inúmeras variáveis de interesse epidemiológico, criando oportunidades para melhorar o entendimento da dinâmica de diversas doenças em nível internacional, nacional, regional e local (TANSER; LE SUEUR, 2002).

A OMS estimula a utilização de SIG para análises geoespaciais do comportamento da endemia hansênica, com objetivo de identificar padrões de distribuição espacial e temporal dos casos detectados, fornecendo uma análise cartográfica dos indicadores epidemiológicos ao longo do tempo, indicando onde existe a necessidade de implementar esforços extras para o combate a endemia (OMS, 2011).

A identificação da distribuição espacial dos casos, bem como da infecção subclínica pelo *M. leprae*, fornece uma visão privilegiada, facilitando a realização de medidas de combate focadas em regiões específicas, onde o problema pode estar agrupado em forma de *clusters* (aglomerados).

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo geral

Confirmar a endemia oculta da hanseníase no município de Jardinópolis (SP) por ações de busca ativa baseadas em capacitação, georreferenciamento e inquérito sobre sinais e sintomas da doença com o Questionário de Suspeição de Hanseníase (QSH).

3.2 Objetivos específicos

3.2.1 Avaliar a efetividade do treinamento dos profissionais da Atenção Básica por meio do número de diagnóstico de casos novos feitos antes e depois do treinamento no município.

3.2.2 Difundir informação de sinais e sintomas da hanseníase à população e aos agentes comunitários de saúde (ACS) com a aplicação do QSH.

3.2.3 Avaliar a efetividade do instrumento QSH na detecção de casos novos (rastreamento).

3.2.4 Destacar a importância de uma vigilância epidemiológica contínua em hanseníase por meio do treinamento/capacitação das equipes de saúde da atenção básica.

3.2.5 Avaliar a soroprevalência para o anticorpo anti-PGL-I no município de Jardinópolis.

3.2.6 Correlacionar por georreferenciamento o número de casos novos de hanseníase e as respectivos titulações de anti-PGL-I no município de Jardinópolis.

3.2.7 Avaliar a eficácia de uma nova estratégia de busca ativa para o diagnóstico da hanseníase com base em sintomas neurológicos e sinais cutâneos, além de analisar os aspectos clínicos, imunoepidemiológicos e o acompanhamento de indivíduos confinados em um Centro de Progressão Penitenciária (CPP).

4 CONSIDERAÇÕES ÉTICAS E BUROCRÁTICAS

4.1 Projeto MH-Brasil – Todo o projeto constitui-se parte do projeto intitulado: “Hanseníase no Brasil: diagnóstico de novos casos, identificação de áreas críticas e treinamento de pessoal em municípios brasileiros para manutenção das estratégias de controle da doença (MH-BRASIL)” com aprovação no Comitê de Ética em Pesquisa envolvendo Seres Humanos do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto – USP, número CAAE 38696914.4.0000.5440, conforme parecer substanciado de sua emenda última com parecer de nº. 2.165.032 de 14/02/2017 (ANEXO 1).

- a) Termo de Consentimento Livre e Esclarecido para Maiores de Idade (ANEXO 2).
- b) Termo de Consentimento Livre e Esclarecido para Menores de Idade (ANEXO 3).
- c) Termo de Consentimento para Guarda de Material Biológico (ANEXO 4).

5 RESULTADOS

Os resultados dessa Tese de Doutorado serão apresentados em formato de manuscritos, sendo que quatro já foram publicados em jornais de circulação internacional, outros dois já aceitos para publicação e um sétimo, submetido e que está em revisão. De maneira complementar, outros resultados obtidos, porém ainda não publicados, serão apresentados em dois capítulos separados de acordo com estrutura da tese e suas referências elencadas no final de cada respectivo capítulo.

5.1 Artigos publicados

5.1.1 Evidence of hidden leprosy in a supposedly low endemic area of Brazil. *Jornal: MEMÓRIAS DO INSTITUTO OSWALDO CRUZ. Fator de impacto: 2,281. Formato: Artigo original.*

Evidence of hidden leprosy in a supposedly low endemic area of Brazil, *Mem Inst Oswaldo Cruz,* 2017 Dec;112(12):822-828
F. Bernardes Filho; N.A. de Paula; M.N. Leite ; T.L.C. Abi-Rached; S. Vernal; M.B. da Silva; J.G. Barreto; J.S. Spencer; M.A.C. Frade

Destaque: Neste artigo demonstrou-se haver um despreparo das Equipes de Saúde para o reconhecimento clínico da hanseníase e que com as mudanças promovidas pelas ações de capacitação e com matriciamento pelo especialista, a média de novos casos detectados de hanseníase passou de 2,62/100.000 habitantes para 42,8/100.000 habitantes, confirmando a endemia oculta de hanseníase no município, inclusive demonstrando por georreferenciamento áreas de maior risco de adoecimento (*cluster*).

Evidence of hidden leprosy in a supposedly low endemic area of Brazil

Fred Bernardes Filho^{1/†}, Natália Aparecida de Paula¹, Marcel Nani Leite¹,
Thania Loyola Cordeiro Abi-Rached¹, Sebastian Vernal¹, Moises Batista da Silva²,
Josafá Gonçalves Barreto^{2,3}, John Stewart Spencer⁴, Marco Andrey Cipriani Frade¹

¹Universidade de São Paulo, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Departamento de Clínica Médica, Divisão de Dermatologia, Ribeirão Preto, SP, Brasil

²Universidade Federal do Pará, Laboratório de Dermato-Imunologia, Marituba, PA, Brasil

³Universidade Federal do Pará, Laboratório de Epidemiologia Espacial, Castanhal, PA, Brasil

⁴Colorado State University, Department of Microbiology, Immunology and Pathology, Fort Collins, CO, USA

OBJECTIVES Show that hidden endemic leprosy exists in a municipality of inner São Paulo state (Brazil) with active surveillance actions based on clinical and immunological evaluations.

METHODS The study sample was composed by people randomly selected by a dermatologist during medical care in the public emergency department and by active surveillance carried out during two days at a mobile clinic. All subjects received a dermato-neurological examination and blood sampling to determine anti-PGL-I antibody titers by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA).

RESULTS From July to December 2015, 24 new cases of leprosy were diagnosed; all were classified as multibacillary (MB) leprosy, one with severe Lucio's phenomenon. Seventeen (75%) were found with grade-1 or 2 disability at the moment of diagnosis. Anti-PGL-I titer was positive in 31/133 (23.3%) individuals, only 6/24 (25%) were positive in newly diagnosed leprosy cases.

CONCLUSIONS During the last ten years before this study, the average new case detection rate (NCDR) in this town was 2.62/100,000 population. After our work, the NCDR was raised to 42.8/100,000. These results indicate a very high number of hidden leprosy cases in this supposedly low endemic area of Brazil.

Key words: leprosy - *Mycobacterium leprae* - serology

In 2015, although the leprosy detection rate in Brazil reveals a high endemicity pattern with 14.07 cases per 100,000 inhabitants, it is worth noting its geographic heterogeneity, with southern states in which there is low endemicity, such as Rio Grande do Sul (1.08/100,000), and others with high, very high or even hyperendemic, such as Mato Grosso (93.00/100,000). In addition, 19 states, that is around 50% of the population, are exposed to an endemic pattern ranging from high to hyperendemic (from 10 cases/100,000 to > 40 cases/100,000 population) (SINAN 2017).

In São Paulo state, southeastern Brazil, there was a significant drop in leprosy detection coefficients after the introduction of the standardised multidrug therapy (MDT) and, from 2006, this state was considered non-endemic for the disease with a prevalence rate below 1/10,000 inhabitants, reaching 0.23/10,000 in 2015. Parallel to this fact, in the ranking rate of states, São Paulo occupies the third position among those with the lowest overall detection coefficient of new cases (2.73/100,000 inhabitants). Different from many regions in Brazil, all indicators in São Paulo state indicate a tendency to control the disease in most of its municipalities. In 2014, Jardinópolis, in the far north of

the state, had a population of 41,228 inhabitants, and had a detection coefficient of new cases of 4.76/100,000 inhabitants and a prevalence rate of 0.73/10,000 inhabitants (IBGE 2017, SINAN 2017), a rate considered medium and low endemics respectively at that time.

According to some authors (Barbieri et al. 2016, Salgado et al. 2016), the true number of leprosy cases in the world in endemic countries is unknown, but is generally thought to be between 6-8 fold higher than the reported number of new cases (Kumar et al. 2007, Moet et al. 2008, Basel et al. 2014). This situation seems to be related to the low capacity of general health workers to perform the diagnosis of leprosy that is based essentially on the identification of clinical signs and symptoms. Currently there is no laboratory test capable of diagnosing all clinical forms of leprosy. Although bacilloscopy is useful in confirming diagnosis in multibacillary (MB) patients and presents a high specificity, it is unable to identify most paucibacillary (PB) patients.

Although the enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) test to detect anti-PGL-I IgM titer is positive in > 95% of all lepromatous patients [borderline lepromatous (BL) and polar lepromatous (LL)], individuals at the tuberculoid end of the spectrum [polar tuberculoid (TT) and borderline tuberculoid (BT)] show only 20-40% positivity or are negative, and care should be given to draw any conclusions about being positive since it is known that 90% of those infected with *Mycobacterium leprae* are naturally immune and will never progress to disease. It has been used as an indicator of contact with *M. leprae* antigens in the general population (Lobato et al. 2011), and it has been shown that seropositive household contacts of leprosy pa-

doi: 10.1590/0074-02760170173

Financial support: Jardinópolis Municipal Health Department; WHO Implementation Research Team of Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto-USP; Center of National Reference in Sanitary Dermatology focusing on Leprosy of Ribeirão Preto Clinical Hospital; MS/FAEPA-FMRP-USP (749145/2010, 767202/2011); CNPq (448741/2014-8).

+ Corresponding author: f9filho@gmail.com

Received 1 May 2017

Accepted 30 June 2017

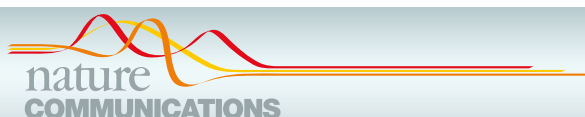
online | memorias.ioc.fiocruz.br

5.1.2 Phylogenomics and antimicrobial resistance of the leprosy bacillus *Mycobacterium leprae*. *Jornal*: NATURE COMMUNICATIONS. *Fator de impacto*: 11,880. *Formato*: Artigo original.

Phylogenomics and antimicrobial resistance of the leprosy bacillus *Mycobacterium leprae*, *Nat Commun*, 2018 Jan 24;9(1):352

A. Benjak; C. Avanzi; P. Singh; C. Loiseau; S. Girma; P. Busso; A.N.B. Fontes; Y. Miyamoto; M. Namisato; K. Bobosha; C.G. Salgado; M.B. da Silva; R.C. Bouth; M.A.C. Frade; F. Bernardes Filho; J.G. Barreto; J.A.C. Nery; S. Bühler-Sékula; A. Lupien; A.R. Al-Samie; Y. Al-Qubati; A.S. Alkubati; G. Bretzel; L. Vera-Cabrera; F. Sakho; C.R. Johnson; M. Kodio; A. Fomba; S.O. Sow; M. Gado; O. Konaté; M.M.A. Stefani; G.O. Penna; P.N. Suffys; E.N. Sarno; M.O. Moraes; P.S. Rosa; I.M.F.D. Baptista; J.S. Spencer; A. Aseffa; M. Matsuoka; M. Kai; S.T. Cole

Destaque: Este trabalho é fruto da colaboração com um grupo internacional capitaneado pelo renomado cientista e professor de Patogênese Microbiana, Dr. Stewart Cole. Uma das amostras de biópsia de pele de pacientes com hanseníase de Jardimópolis enviadas demonstrou se tratar da amostra de DNA do *M. leprae* mais ancestral no mundo.



ARTICLE

DOI: 10.1038/s41467-017-02576-z

OPEN

Phylogenomics and antimicrobial resistance of the leprosy bacillus *Mycobacterium leprae*Andrej Benjak et al.[#]

Leprosy is a chronic human disease caused by the yet-uncultured pathogen *Mycobacterium leprae*. Although readily curable with multidrug therapy (MDT), over 200,000 new cases are still reported annually. Here, we obtain *M. leprae* genome sequences from DNA extracted directly from patients' skin biopsies using a customized protocol. Comparative and phylogenetic analysis of 154 genomes from 25 countries provides insight into evolution and antimicrobial resistance, uncovering lineages and phylogeographic trends, with the most ancestral strains linked to the Far East. In addition to known MDT-resistance mutations, we detect other mutations associated with antibiotic resistance, and retrace a potential stepwise emergence of extensive drug resistance in the pre-MDT era. Some of the previously undescribed mutations occur in genes that are apparently subject to positive selection, and two of these (*ribD*, *fadD9*) are restricted to drug-resistant strains. Finally, nonsense mutations in the *nth* excision repair gene are associated with greater sequence diversity and drug resistance.

NATURE COMMUNICATIONS | DOI: 10.1038/s41467-017-02576-z

ARTICLE

Andrej Benjak ¹, Charlotte Avanzi¹, Pushpendra Singh^{1,2}, Chloé Loiseau ^{1,3}, Selfu Girma⁴, Philippe Busso¹, Amanda N. Brum Fontes⁵, Yuji Miyamoto⁶, Masako Namisato⁷, Kidist Bobosha⁴, Claudio G. Salgado⁸, Moisés B. da Silva⁸, Raquel C. Bouth⁸, Marco A.C. Frade⁹, Fred Bernardes Filho⁹, Josafá G. Barreto¹⁰, José A.C. Nery¹¹, Samira Bühler-Sékula¹², Andréanne Lupien¹, Abdul R. Al-Samie¹³, Yasin Al-Qubati¹³, Abdul S. Alkubati¹³, Gisela Bretzel¹⁴, Lucio Vera-Cabrera¹⁵, Fatoumata Sakho¹⁶, Christian R. Johnson¹⁷, Mamoudou Kodio¹⁸, Abdoulaye Fomba¹⁸, Samba O. Sow¹⁸, Moussa Gado¹⁹, Ousmane Konaté¹⁹, Mariane M.A. Stefani¹², Gerson O. Penna²⁰, Philip N. Suffys^{5,21}, Euzenir Nunes Sarno¹¹, Milton O. Moraes¹¹, Patricia S. Rosa²², Ida M.F. Dias Baptista²², John S. Spencer²³, Abraham Aseffa ⁴, Masanori Matsuoka⁶, Masanori Kai⁶ & Stewart T. Cole¹

¹Global Health Institute, Ecole Polytechnique Fédérale de Lausanne, Lausanne 1015, Switzerland. ²Department of Microbiology and Biotechnology Centre, Maharaja Sayajirao University of Baroda, Vadodara 390002, India. ³Swiss Tropical and Public Health Institute, 4051 Basel, Switzerland. ⁴Armauer Hansen Research Institute, PO Box 1005, Addis Ababa 1000, Ethiopia. ⁵Laboratory of Molecular Biology Applied to Mycobacteriology, Oswaldo Cruz Institute, Fiocruz, Rio de Janeiro 21040-360, Brazil. ⁶Leprosy Research Center, National Institute of Infectious Diseases, Higashimurayama, Tokyo 189-0002, Japan. ⁷AJEN Polyclinic, Nakatomi, Tokorozawa 359-0002 Saitama Prefecture, Japan. ⁸Laboratório de Dermato-Imunologia, Instituto de Ciências Biológicas, Universidade Federal do Pará, Marituba 67200-000 Pará, Brazil. ⁹Dermatology Division, Ribeirão Preto Medical School, University of São Paulo, Ribeirão Preto 14049-900 São Paulo, Brazil. ¹⁰Spatial Epidemiology Laboratory, Federal University of Pará, Castanhal 68746-360 Pará, Brazil. ¹¹Leprosy Laboratory, Oswaldo Cruz Institute, Fiocruz, Rio de Janeiro 21040-900, Brazil. ¹²Tropical Pathology and Public Health Institute, Federal University of Goiás, Goiânia 74605-050, Brazil. ¹³Ministry of Health and Population, c/o National Leprosy Elimination Programme, Taiz, Yemen. ¹⁴Division of Infectious Diseases and Tropical Medicine, University Hospital, Ludwig-Maximilians-University, 80802 Munich, Germany. ¹⁵Laboratorio Interdisciplinario de Investigación Dermatológica, Servicio de Dermatología, Hospital Universitario, Universidad Autónoma de Nuevo León, 64460 Monterrey, Mexico. ¹⁶Programme National Lèpre de Guinée, Conakry, Guinea. ¹⁷Centre Interfacultaire de Formation et de Recherche en Environnement pour le Développement Durable, University of Abomey-Calavi, 03 BP 1463 Jericho, Cotonou, Benin. ¹⁸Centre National d'Appui à la Lutte Contre la Maladie, Bamako, Mali. ¹⁹Programme National de Lutte contre la Lèpre, Ministry of Public Health, Niamey, Niger. ²⁰Tropical Medicine Centre, University of Brasília, Fiocruz, Brasília 70910-900, Brazil. ²¹Department of Biomedical Sciences, Mycobacteriology Unit, Tropical Institute of Medicine, 2000 Antwerp, Belgium. ²²Lauro Souza Lima Institute, Bauru 17034-971 São Paulo, Brazil. ²³Department of Microbiology, Immunology, and Pathology, Colorado State University, Fort Collins, CO 80523-1682, USA

5.1.3 Lucio's Phenomenon: A Life-Threatening Medical Emergency. *Jornal:* INTERNATIONAL JOURNAL OF INFECTIOUS DISEASES. *Fator de impacto:* 3,538. *Formato:* Medical Imagery.

Lucio's Phenomenon: A Life-Threatening Medical Emergency, *Int J Infect Dis*, 2018 Apr;69:94-95

F. Bernardes Filho; D. Pess ; A.L. Akabane; N.T. Foss; M.A.C. Frade

Destaque: Descrevemos um caso de Fenômeno de Lúcio, um fenômeno reacional grave da hanseníase, que pode não ser facilmente reconhecido, principalmente em áreas não endêmicas, o que leva a diagnósticos confusos e perda de tempo para o tratamento. Seu atendimento no pronto socorro em área considerada não endêmica deve servir de alerta para a necessidade de capacitação de profissionais de saúde em hanseníase.



Contents lists available at ScienceDirect

International Journal of Infectious Diseases

journal homepage: www.elsevier.com/locate/ijid

Medical Imagery

Lucio's phenomenon: A life-threatening medical emergency

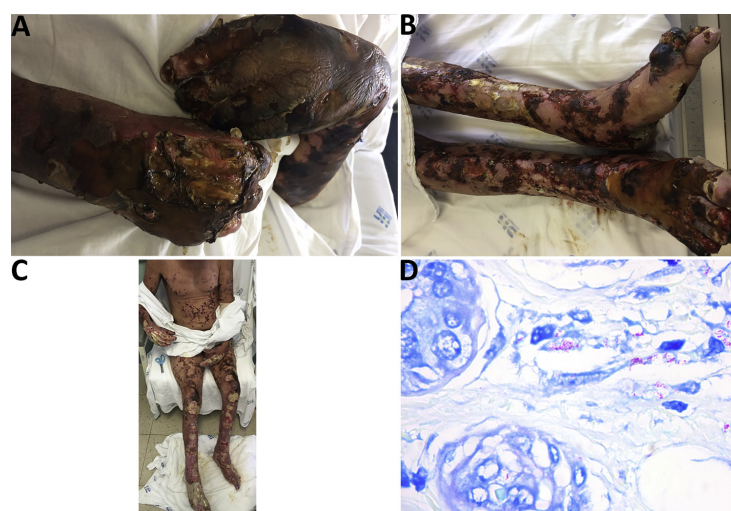


Figure 1. (a) Large ulceronecrotic and crusted ulcerated lesions on forearms and hands; (b) irregular erythematous purpuric macules, ulceronecrotic and crusted ulcerated lesions on legs and feet. Deformity and gangrenous changes of the left hallux; (c) deep necrotizing lesions of skin and tendons covered with yellow sphacelous tissue over the body; (d) viable bacilli throughout the dermis and in the vessel wall (Fite-Faraco stain, 1000 \times).

A 46-year-old man was admitted to the emergency unit with a 3-day history of fever, vomiting and diffuse erythematous-purpuric macules. He presented with face infiltration, madarosis, and diffuse erythematous-purpuric and ulceronecrotic lesions (Figure 1a–c). Laboratory tests were positive slit skin smear and PCR for *Mycobacterium leprae*, high phenolic glycolipid-I antibody titer, and positive anticardiolipin antibody and lupus anticoagulant. Histopathology showed histiocytic infiltrate, small vessels occluded by thrombus and presence of viable bacilli throughout the dermis and in the vessel wall (Figure 1d).

The diagnosis of Lucio's phenomenon (LP) was established, and treatment was started with prednisone 1 mg/kg/daily, full-dose heparin, and clofazimine 300 mg/daily. After 15 days, monthly doses of 600 mg rifampicin and 100 mg dapsone daily were introduced. Multiple debridement of skin and tendon necrosis, amputation of two toes, and skin grafts were performed. The patient progressed well and was discharged after three months with wound healing, however with advanced physical disabilities.

We highlight that LP may not be easily recognized, especially in non-endemic areas, which leads to a confusing diagnosis and loss of time for treatment. Its care in the emergency department in an area considered non-endemic should be a warning flag for the need for health workers receive training in leprosy.

Conflict of interest

No conflict of interest to declare.

Funding source

None.

Ethical approval

Approval was not required.

<https://doi.org/10.1016/j.ijid.2018.02.010>

1201-9712/© 2018 The Author(s). Published by Elsevier Ltd on behalf of International Society for Infectious Diseases. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

5.1.4 Leprosy in a prison population: a new active search strategy and a prospective clinical analysis. *Jornal*: PLOS NEGLECTED TROPICAL DISEASES. *Fator de impacto*: 3,885. *Formato*: Research Article.

Leprosy in a prison population: a new active search strategy and a prospective clinical analysis, *PLoS Negl Trop Dis*, 2020 Dec 10;14(12):e0008917.

F. Bernardes Filho; J.M. Santana; R.C.P. de Almeida; G. Voltan; N.A. de Paula; M.N. Leite; C.M.L. Silva; C. Tormena; L. Basoli; J. Menezes; M.B. da Silva; J.S. Spencer; W. Marques Jr; N.T. Foss; M.A.C. Frade

Destaque: Numa amostra de 1250 detentos avaliados do Centro de Progressão Penitenciária (CPP) de Jardinópolis, demonstramos por meio de ações de busca ativa haver prevalência oculta de hanseníase entre os indivíduos em confinamento, porém os dados mostraram que a aquisição da doença provavelmente ocorreu nas respectivas comunidades de origem e não dentro dessa penitenciária, dado importante na busca de diminuir estigmas relacionados a essa população. Utilizamos pela primeira vez o Questionário de Suspeição de Hanseníase (QSH), que se mostrou uma importante ferramenta de triagem para novos casos de hanseníase no CPP, que apresentou taxa de detecção geral (89,3% da população carcerária foram avaliados) de 2,7%, enquanto entre o QSH+, essa taxa subiu para 9,6%, ou seja, um risco de adoecimento de 6,4 vezes maior quando algum sinal e/ou sintoma foi marcado no questionário. Demonstrou-se o QSH como um instrumento de educação em saúde, reavivando os sinais e sintomas da hanseníase na consciência coletiva da população e dos profissionais de saúde. Além disso, utilizando-se dos dados de sorologia ao anticorpo anti-PGL-I, observou-se que índices anti-PGL-I ≥ 2 parecem se constituir numa potencial ferramenta adicional para o rastreamento da hanseníase dentro e provavelmente fora da população carcerária. Enfim, tendo em vista o número de casos encontrados no CPP, o sucesso da efetividade do QSH, instrumento simples e de baixo custo para rastreamento e possível identificação de novos casos de hanseníase, a importância do acompanhamento clínico e terapêutico dos pacientes, este estudo tornou-se um importante documento de alerta às Secretarias de Administração Penitenciária e às Secretarias de Saúde sobre a vigilância da hanseníase. Trata-se de um artigo de alta relevância social no país e no mundo, tendo alta visibilidade considerando que, lançado em 10/12/2020, já possuía 1361 visualizações em três meses.

PLOS NEGLECTED TROPICAL DISEASES

RESEARCH ARTICLE

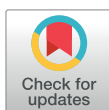
Leprosy in a prison population: A new active search strategy and a prospective clinical analysis

Fred Bernardes Filho¹, Jaci Maria Santana¹, Regina Coeli Palma de Almeida¹, Glauber Voltan¹, Natália Aparecida de Paula¹, Marcel Nani Leite¹, Claudia Maria Lincoln Silva¹, Camila Tormena¹, Lean Basoli¹, Joelma Menezes², Moises Batista da Silva³, John Stewart Spencer⁴, Wilson Marques, Jr⁵, Norma Tiraboschi Foss¹, Marco Andrey Cipriani Frade^{1*}

1 Dermatology Division, Department of Medical Clinics, Ribeirão Preto Medical School, University of São Paulo, Ribeirão Preto, São Paulo, Brazil, **2** Center of Penitentiary Progression of Jardinópolis, Penitentiary Administration Secretariat, Jardinópolis, São Paulo, Brazil, **3** Spatial Epidemiology Laboratory, Federal University of Pará, Castanhal, Pará, Brazil, **4** Colorado State University, Department of Microbiology, Immunology and Pathology, Fort Collins, Colorado, United States of America, **5** Department of Neuroscience and Behavioral Sciences, Ribeirão Preto Medical School, University of São Paulo, Ribeirão Preto, São Paulo, Brazil

✉ These authors contributed equally to this work.

* mandrey@fmrp.usp.br



OPEN ACCESS

Citation: Bernardes Filho F, Santana JM, de Almeida RCP, Voltan G, de Paula NA, Leite MN, et al. (2020) Leprosy in a prison population: A new active search strategy and a prospective clinical analysis. *PLoS Negl Trop Dis* 14(12): e0008917. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0008917>

Editor: Carlos Franco-Paredes, Hospital Infantil de Mexico Federico Gomez, MEXICO

Received: May 4, 2020

Accepted: October 23, 2020

Published: December 10, 2020

Peer Review History: PLOS recognizes the benefits of transparency in the peer review process; therefore, we enable the publication of all of the content of peer review and author responses alongside final, published articles. The editorial history of this article is available here: <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0008917>

Copyright: © 2020 Bernardes Filho et al. This is an open access article distributed under the terms of the [Creative Commons Attribution License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

Data Availability Statement: All relevant data are within the manuscript.

Funding: This work was supported by WHO Implementation Research Team of Ribeirão Preto

Abstract

Background

This study evaluates an active search strategy for leprosy diagnosis based on responses to a Leprosy Suspicion Questionnaire (LSQ), and analyzing the clinical, immunoepidemiological and follow-up aspects for individuals living in a prison population.

Methods

A cross-sectional study based on a questionnaire posing 14 questions about leprosy symptoms and signs that was distributed to 1,400 prisoners. This was followed by dermatoneurological examination, anti-PGL-I serology and RLEP-PCR. Those without leprosy were placed in the Non-leprosy Group (NLG, n = 1,216) and those diagnosed with clinical symptoms of leprosy were placed in the Leprosy Group (LG, n = 34).

Findings

In total, 896 LSQ were returned (64%), and 187 (20.9%) of the responses were deemed as positive for signs/symptoms, answering 2.7 questions on average. Clinically, 1,250 (89.3%) of the prisoners were evaluated resulting in the diagnosis of 34 new cases (LG), based on well-accepted clinical signs and symptoms, a new case detection rate of 2.7% within this population, while the NLG were comprised of 1,216 individuals. The confinement time medians were 39 months in the LG while it was 36 months in the NLG ($p > 0.05$). The 31 leprosy cases who responded to the questionnaire (LSQ+) had an average of 1.5 responses. The symptoms “anesthetized skin area” and “pain in nerves” were most commonly mentioned in

Medical School; the Center of National Reference in Sanitary Dermatology focusing on Leprosy of Ribeirão Preto Clinical Hospital, Ribeirão Preto, São Paulo, Brazil; the Brazilian Health Ministry (MS/FAEPAFMRP-USP: 749145/2010 and 767202/2011); FIOCRUZ RIBEIRÃO PRETO - TED 163/2019 - Processo: N° 25380.102201/2019-62/Projeto Fiotec: PRES-009-FIO-20; Fulbright Scholar to Brazil awards 2015-2016 and 2019-2020 (JSS); The Heiser Program of the New York Community Trust for Research in Leprosy (JSS, MBS) grants P15-000827, P16-000796 and P18-000250. The funders had no role in study design, data collection and analysis, decision to publish, or preparation of the manuscript.

Competing interests: The authors have declared that no competing interests exist.

the LG while “tingling, numbness in the hands/feet”, “sensation of pricks and needles”, “pain in nerves” and “spots on the skin” responses were found in more than 30% of questionnaires in the NLG. Clinically, 88.2% had dysesthetic macular skin lesions and 97.1% presented some peripheral nerve impairment, 71.9% with some degree of disability. All cases were multibacillary, confirming a late diagnosis. Anti-PGL-I results in the LG were higher than in the NLG ($p < 0.0001$), while the RLEP-PCR was positive in 11.8% of the patients.

Interpretation

Our findings within the penitentiary demonstrated a hidden prevalence of leprosy, although the individuals diagnosed were likely infected while living in their former communities and not as a result of exposure in the prison. The LSQ proved to be an important screening tool to help identify leprosy cases in prisons.

Author summary

Leprosy looms still as a public health problem. Unfortunately, the drop in the number of leprosy cases in recent decades has been accompanied by general decline in the expertise of health care professionals to recognize signs and symptoms of leprosy, particularly at the early stages. The situation for individuals confined within a prison is likely worse because it would be rare for this population to receive a clinical exam for leprosy even in the case of obvious signs and symptoms. In this study, we used an active search strategy in the prison population providing them a Leprosy Suspicion Questionnaire (LSQ) with 14 simple questions about symptoms and signs related to leprosy. This questionnaire proved to be a simple, low-cost instrument for screening and identifying new leprosy cases among 1,400 prisoners. After responding to the questionnaire, they were evaluated clinically, and samples of blood and earlobe skin smears were collected for later laboratory anti-PGL-I IgM and RLEP-PCR assessment. Neurological symptoms (“anesthetized skin area” and “pain in nerves”) were more commonly associated among the 34 new multibacillary cases diagnosed at penitentiary (rate 2.7%). The confinement time among leprosy patients (LG) was slightly longer than time of leprosy incubation indicating that the infection likely occurred before the imprisonment. Anti-PGL-I results in the LG were higher than in non-leprosy group and RLEP-PCR was positive in 11.8% of the patients, demonstrating that this disease is actually present in the confinement community. The application of the LSQ coupled with follow-up clinical exams and laboratory analysis are all actions with a high potential to reveal new leprosy cases in these confined communities.

Introduction

Leprosy, caused by the obligate intracellular bacterium *Mycobacterium leprae* or *M. lepromatosis*, is a chronic contagious disease that affects peripheral nerves and skin [1,2]. Its transmission is thought to occur mainly through the upper airways of patients with a high bacillary load, properties that, depending on the specific bacillus-host interaction and the degree of endemicity in the environment [2]. *M. leprae* multiplies very slowly with a doubling time of around 13 days and for this reason the incubation period of the disease, on average, is 5 years [1].

5.2 ARTIGOS SUBMETIDOS

5.2.1 Lucio's phenomenon: A systematic literature review of definition, clinical feature, histopathogenesis and management. Jornal: INDIAN JOURNAL OF DERMATOLOGY, VENEREOLOGY AND LEPROLOGY. *Fator de impacto*: 3,03. Formato: Review Article. *Status*: *Accept, pre proof*

Lucio's phenomenon: A systematic literature review of definition, clinical feature, histopathogenesis and management, *Indian J Dermatol Venereol Leprol*, 2021

M.A.C. Frade; P.S. Coltro; F. Bernardes Filho; G.S. Horácio; A.A. Neto; V.Z. da Silva; A.T. Westin; F.R. Guimarães; L.M.A.R. Innocentini; A.C.F. Motta; J.A. Farina Junior

Destaque: Nesse artigo, foi realizada uma revisão bibliográfica devido ao acompanhamento de um caso gravíssimo de Fenômeno de Lúcio de Jardinópolis que ficou internado por três meses no HCFMRP-USP, um trabalho que auxiliará muito a especialidade por trazer definições embasadas quanto às definições diagnósticas, diferenciais clínicos e histopatológicos, além de trazer um guia à terapia.



**Indian Journal of
Dermatology,
Venereology and
Leprology**



Manuscript #:	IJDVL_909_19
Title:	Lucio's phenomenon: A systematic literature review of definition, clinical features, histopathogenesis and management
Article Type:	Review Article

04/04/2021

Gmail - [IJDVL]:Article provisionally accepted.:IJDVL_909_19



Fred Bernardes Filho <f9filho@gmail.com>

[IJDVL]:Article provisionally accepted.:IJDVL_909_19

3 mensagens

Indian Journal of Dermatology, Venereology, and Leprology <donotreply@ijdv.com>
Para: f9filho@gmail.com

12 de julho de 2020 00:45

If you cannot see this page properly, please [click here](#).

Dear Dr. Bernardes Filho,

NOTE: This e-mail is sent to you as one of the contributing authors. If you are not corresponding author, please coordinate with the author designated by your group as the corresponding author for this manuscript

Status of the manuscript titled 'Lucio's phenomenon: A systematic literature review of definition, clinical feature, histopathogenesis and management' submitted by Prof. MARCO FRADE has been changed and a copy of the mail is as;

Dear Prof. Frade,

We are pleased to inform that your manuscript "Lucio's phenomenon: A systematic literature review of definition, clinical feature, histopathogenesis and management" is provisionally accepted. You would receive an edited version of article in about 6-12 weeks from now for a final check and correction.

We thank you for submitting your work to Indian Journal of Dermatology, Venereology, and Leprology.

With warm personal regards,

Yours sincerely,

Prof. Saumya Panda,

Editor-In-Chief

Indian Journal of Dermatology, Venereology, and Leprology

Copyediting Done by Mahesh Kumar Singh on 27-07-2020

Technical Editing by Sinjore Technologies: 14-07-2020

<RH>Frade, *et al.*: Lucio's phenomenon: A systematic review

Review Article

Lucio's phenomenon: A systematic literature review of definition, clinical features, histopathogenesis and management

Marco Andrey Cipriani Frade^{1,2}, Pedro Soler Coltro³, Fred Bernardes Filho^{1,2}, Grazielle de Souza Horácio^{1,2}, Antônio Albacete Neto³, Vinicius Zolezi da Silva³, Andrezza Telles Westin^{1,2}, Francielle Rodrigues Guimarães^{1,2}, Lara Maria Alencar Ramos Innocentini⁴, Ana Carolina Fragoso Motta⁴, Jayme Adriano Farina Jr.³

¹Department of Medical Clinics, Division of Dermatology, Ribeirão Preto Medical School, University of São Paulo, ³Department of Surgery and Anatomy, Division of Plastic Surgery, Ribeirão Preto Medical School, University of São Paulo, ⁴Department of Stomatology, Public Oral Health and Forensic Dentistry, School of Dentistry of Ribeirão Preto, University of São Paulo, Ribeirão Preto, São Paulo, Brazil, ²National Reference Center of Sanitary Dermatology Focused in Leprosy of Ribeirão Preto Clinical Hospital of Ribeirão Preto Medical School of University of São Paulo (CRNDSHansen-HCFMRP-USP), Ribeirão Preto, São Paulo, Brazil.

Correspondence:

Prof. Marco Andrey Cipriani Frade,

Department of Medical Clinics, Division of Dermatology, Ribeirão Preto Medical School, University of São Paulo, Campus Universitário s/n. Monte Alegre 14048-900, Ribeirão Preto, São Paulo, Brazil.

E-mail: mandrey@fmrp.usp.br

Received: January, 2020. **Accepted:** July, 2020.

How to cite this article: Frade MA, Coltro PS, Bernardes-Filho F, Horácio GD, Neto AA, da Silva VZ, *et al.* Lucio's phenomenon: A systematic literature review of definition, clinical feature, histopathogenesis and management. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* XX;XX:XX.

Abstract

Leprosy is a chronic disease with clinical presentations according to the immunologic spectrum. Lepromatous form is the most advanced, with the highest transmissibility and risk of causing disabilities. Lucio's phenomenon is a rare manifestation among lepromatous patients with a rapid and severe evolution and high mortality. It is difficult to differentiate from ulcerative/necrotic erythema nodosum leprosum, and has no consensus on how it should be treated. This article is a qualitative review of the literature after the introduction of multidrug therapy, aiming to bring consensus related to the clinical, laboratory and histopathological diagnostic criteria of the disease and its management.

Keywords: Leprosy, Lucio phenomenon, *Mycobacterium leprae*, Erythema nodosum leprosum

Introduction

Leprosy is a chronic infectious disease caused by *Mycobacterium leprae*, or less commonly by *Mycobacterium lepromatosis*, an acid-fast bacillus (AFB), which multiplies slowly and has an incubation period of about 5 years.^{1,2} The disease primarily affects the peripheral cutaneous nerves, skin, mucosa of the upper respiratory tract and the eyes.³ Leprosy is curable, and treatment provided in the early stages averts physical disability.^{1,3,4}

The number of patients treated for leprosy (the registered prevalence) has declined steadily over the last three decades.⁵ However, the number of new cases detected each year has shown a much smaller, albeit variable decline in different countries.^{5,6} Worldwide, the three countries with the highest burden – India, Brazil and Indonesia – accounted for 80.2% of the new case load globally in 2017. Brazil contributed 92.3% of new leprosy cases in the Americas region.⁷

5.2.2 Semmes-Weinstein monofilament: a tool to quantify skin sensation in macular lesions for leprosy diagnosis. Jornal: INDIAN JOURNAL OF DERMATOLOGY, VENEREOLOGY AND LEPROLOGY. *Fator de impacto:* 3,03. Formato: Review Article. *Status:* *Accept, pre proof.*

Semmes-Weinstein monofilament: a tool to quantify skin sensation in macular lesions for leprosy diagnosis, *Indian J Dermatol Venereol Leprol*, 2021

M.A.C. Frade; D.J.F. Rosa; F. Bernardes Filho; J.S. Spencer; N.T. Foss

Destaque: Esse artigo se destaca por se tratar dos resultados de um egresso do programa de Pós Graduação (Dário de Freitas Rosa Junior), que se consolida após as intervenções de revisão devidas, nas quais participei. Nesse trabalho foi demonstrado que os pacientes com hanseníase apresentaram 89,8% dos pontos com sensibilidade alterada dentro das máculas e 100% dentro das lesões clássicas dimorfas, enquanto apenas 17,4% e 37,7% nas áreas periféricas, respectivamente. Comparado às demais dermatoses maculares, esse percentual foi de 7%. Os resultados deste trabalho demonstraram que mais de 50% dos pontos internos das lesões de hanseníase com sensibilidade alterada apresentam sensibilidade de 98% e especificidade de 99% para o diagnóstico de hanseníase, tornando-se mais forte quando a diferença entre o percentual de alteração estesiométrica dentro e nas áreas periféricas foi maior que 34%. Inédito na literatura, o monofilamento de Semmes-Weinstein de força de 0,05 grama pode caracterizar o padrão típico de áreas com alteração da sensibilidade tátil circunscritas por áreas de sensibilidade normal ("ilhotas"), fortalecendo o diagnóstico de hanseníase, principalmente para apresentações maculares.



**Indian Journal of
Dermatology,
Venereology and
Leprology**



Manuscript #:	IJDVL_622_19
Title:	Semmes-Weinstein monofilament: a tool to quantify skin sensation in macular lesions for leprosy diagnosis
Article Type:	Original Article

04/04/2021

Gmail - [IJDVL]:Article provisionally accepted.:IJDVL_622_19



Fred Bernardes Filho <f9filho@gmail.com>

[IJDVL]:Article provisionally accepted.:IJDVL_622_19

5 mensagens

Indian Journal of Dermatology, Venereology, and Leprology <donotreply@ijdv.com> 29 de novembro de 2020 12:20
Para: f9filho@gmail.com

If you cannot see this page properly, please [click here](#).

Dear Dr. Bernardes Filho,

NOTE: This e-mail is sent to you as one of the contributing authors. If you are not corresponding author, please co-ordinate with the author designated by your group as the corresponding author for this manuscript

Status of the manuscript titled 'Semmes-Weinstein monofilament: a tool to quantify skin sensation in macular lesions for leprosy diagnosis' submitted by Prof. MARCO FRADE has been changed and a copy of the mail is as;

Dear Prof. Frade,

We are pleased to inform that your manuscript "Semmes-Weinstein monofilament: a tool to quantify skin sensation in macular lesions for leprosy diagnosis" is provisionally accepted. You would receive an e dited version of article in about 6-12 weeks from now for a final check and correction.

We thank you for submitting your work to Indian Journal of Dermatology, Venereology, and Leprology.

With warm personal regards,

Yours sincerely,

Dr. Saumya Panda,

Editor-In-Chief

Indian Journal of Dermatology, Venereology, and Leprology

Abstract Page

Title of the article: Semmes-Weinstein monofilament: a tool to quantify skin sensation in macular lesions for leprosy diagnosis

Abstract:

Introduction: Hypochromatic macules with altered sensitivity are the first manifestations of skin leprosy. Validation of this sensory loss assists in the confirmation of the clinical diagnosis. **Aims:** To quantify the loss of sensation in leprosy lesions using the Semmes-Weinstein (SW) monofilament to strengthen the clinical diagnosis mainly of macular forms. **Methods:** Seventy-four hypochromatic macules in the macular leprosy subgroup (MLSG), 27 typical borderline leprosy lesions (BLSG) and 49 macules of other macular dermatoses [non-leprosy group, (NLG)] were evaluated using the .05 gram-force SW-monofilament to quantify the alteration of sensitivity within and outside of the lesions. The esthesiometric change index (ECI) was established as the total number of points with altered sensation divided by the total number of tested points in the lesioned area to calculate the internal ECI (iECI) and outside to calculate the peripheral ECI (pECI); these indexes were calculated for all groups. The difference (Δ) between the ECIs of the lesioned area and the adjacent skin was calculated for the leprosy group (LG) and the NLG. **Results:** The percentage of points with touch sensitivity alterations within the macular and typical borderline leprosy lesions was higher in the LG than in the NLG. The BLSG and MLSG presented higher ECI within injured areas than outside injured areas or in NLG areas ($p < 0.005$). When internal ECI values in the MLSG and BLSG were higher than 0.53 and 0.5, respectively, the ROC curve showed 98% sensitivity and approximately 99% specificity for both groups ($p < 0.0001$). Regarding the difference between indexes, similar to BLSG, MLSG values were higher and closer to one than in the NLG ($p < 0.0001$), with 100% sensitivity and 96.5% specificity for leprosy diagnosis when ΔLG was higher than 0.34. A limitation was the inability to perform a double-blind study. **Conclusion:** SW esthesiometry is a simple, useful and low-cost tool to quantify the focal alteration of cutaneous sensitivity to improve clinical leprosy diagnosis, especially for macular lesions.

Keywords: leprosy, esthesiometer, Semmes-Weinstein monofilaments, diagnosis, sensitivity and specificity

5.2.3 Active search strategies, clinicoimmunobiological determinants and training for implementation research confirming the leprosy hidden endemic in the inner of São Paulo, Brazil. *Jornal:* PLOS NEGLECTED TROPICAL DISEASES. *Fator de impacto:* 3,885. *Formato:* Research Article. *Status:* in review

Active search strategies, clinicoimmunobiological determinants and training for implementation research confirming the leprosy hidden endemic in the inner of São Paulo, Brazil, *PLoS Negl Trop Dis*

F. Bernardes Filho; C.M.L. Silva; G. Voltan; M.N. Leite; A.L.R.A. Rezende; N.A. de Paula; J.G. Barreto; N.T. Foss; M.A.C. Frade

Destaque: Com as ações de implementação em saúde adotadas no município no período, definiu-se que a cidade não tem um *cluster* específico como dito no primeiro artigo publicado em 2017, e sim a cidade toda apresenta uma endemia oculta. O QSH também se mostrou importante instrumento no rastreamento de casos novos de hanseníase na comunidade envolvendo 3.241 indivíduos, demonstrando que o indivíduo com alguma marcação apresenta um risco de adoecimento 15 vezes maior do que quando não marcado. Contrariando o paradigma já difundido em relação à hanseníase e à pele, o QSH demonstrou a importância da valorização dos sintomas neurológicos no rastreamento do diagnóstico da hanseníase, sendo as 5 perguntas mais frequentes: Q2 - Formigamento (11,8%); Q4 - Manchas na pele (11,7%); Q7 - Dor nos nervos (11,6%); Q1 - Dormência nas mãos e/ou pés (10,7%); e Q8 - Edema de mãos e pés (8,5%). Foram avaliados clinicamente 479 (14,8%) indivíduos e diagnosticados 64 novos casos, com um coeficiente geral de detecção de novos casos (CDCN) de 13,4%. Entre 300 QSH+, 60 pacientes foram diagnosticados, um CDCN de 20%, enquanto apenas 4 pacientes entre 179 QSH negativos (CDCN - 2,23%). No Grupo Hanseníase (GH), os sintomas neurológicos mais frequentes foram verificados como Q7 (65%), Q2 (60%) e Q1 (45%), enquanto os sinais cutâneos apareceram em quarto lugar Q4 (40%). Todos os cruzamentos dois por dois dessas 5 questões mostraram um risco relativo de hanseníase variando de 3 a 5,8 em comparação com o Grupo Não-Hanseníase (GNH). Todos os pacientes eram multibacilares e apresentavam máculas hipocrômicas com perda de sensibilidade. Os títulos de anti-PGL-I no GH foram maiores que os do GNH, demonstrando que a sorologia pode ser uma importante ferramenta na vigilância dos casos novos e contatos principalmente por meio de índices elevados de anti-PGL-I (≥ 2) em indivíduos sem hanseníase. Por fim,

nossa pesquisa demonstrou a eficácia das ações de implementação, principalmente do QSH, um instrumento de baixo custo, mas altamente eficaz para promover a tão necessária educação em saúde sobre hanseníase para agentes comunitários de saúde, demais trabalhadores da equipe básica de saúde e todas as comunidades em termos dos sintomas neurológicos que precedem os sinais dermatológicos da hanseníase, aumentando as chances de diagnóstico e tratamento precoces e evitando a incapacidade, com a consequente quebra da cadeia de transmissão da doença.

PLOS Neglected Tropical Diseases

Active search strategies, clinicoimmunobiological determinants and training for implementation research confirm hidden endemic leprosy in inner São Paulo, Brazil --Manuscript Draft--

Manuscript Number:	PNTD-D-21-00357
Full Title:	Active search strategies, clinicoimmunobiological determinants and training for implementation research confirm hidden endemic leprosy in inner São Paulo, Brazil
Short Title:	New approaches for leprosy diagnoses
Article Type:	Research Article
Keywords:	leprosy; public health surveillance; delivery of health care
Corresponding Author:	Marco Andrey Cipriani Frade, Ph.D., M.D. Faculty of Medicine of Ribeirão Preto - University of São Paulo Ribeirão Preto, São Paulo BRAZIL
Corresponding Author Secondary Information:	
Corresponding Author's Institution:	Faculty of Medicine of Ribeirão Preto - University of São Paulo

Manuscript

[Click here to access/download;Manuscript;Manuscript Mar 13,2021.docx](#)

1 **Active search strategies, clinicoimmunobiological determinants and training for**
2 **implementation research confirm hidden endemic leprosy in inner São Paulo, Brazil**

3 Short title: **New approaches for leprosy diagnoses**

4

5 Fred Bernardes Filho^{1,2¶}, Claudia Maria Lincoln Silva^{1,2&}, Glauber Voltan^{1,2&}, Marcel Nani
6 Leite^{1,2&}, Ana Laura Rosifini Alves Rezende^{1,2&}, Natália Aparecida de Paula^{1,2¶}, Josafá
7 Gonçalves Barreto^{3&}, Norma Tiraboschi Foss^{1,2&}, Marco Andrey Cipriani Frade^{1,2¶*}

8

- 9 1. Dermatology Division, Department of Medical Clinics, Ribeirão Preto Medical School,
10 University of São Paulo, Ribeirão Preto, São Paulo, Brazil.
11 2. Center of National Reference in Sanitary Dermatology focusing on Leprosy of Ribeirão
12 Preto Clinical Hospital, Ribeirão Preto, São Paulo, 14049900, Brazil.
13 3. Spatial Epidemiology Laboratory, Federal University of Pará, Castanhal, Pará, 68746000,
14 Brazil.

15

16 * Corresponding author

17 E-mail: mandrey@fmrp.usp.br (MACF)

18

19 ¶These authors contributed equally to this work.

20 &These authors also contributed equally to this work.

21

22 **Abstract**

23 **Background:** This study evaluates implementation strategies for leprosy diagnosis based on
24 responses to a Leprosy Suspicion Questionnaire (LSQ), and analyzes immunoepidemiological
25 aspects and follow-up of individuals living in a presumptively nonendemic area in Brazil.

26 **Methods:** Quasi-experimental study based on LSQ throughout Jardimópolis town by community
27 health agents, theoretical-practical trainings for primary care teams, dermatoneurological
28 examination, anti-PGL-I serology, RLEP-PCR, and spatial epidemiology. A Leprosy Group (LG,
29 n=64) and Non-Leprosy Group (NLG, n=415) were established.

30 **Findings:** Overall, 3,241 LSQs were distributed; 1,054 (32.5%) LSQ were positive for
31 signs/symptoms (LSQ+). Among LSQ+ respondents, Q2-Tingling (pricking)? (11.8%); Q4-
32 Spots on the skin? (11.7%); Q7-Pain in the nerves? (11.6%); Q1-Numbness in your hands and/or
33 feet? (10.7%) and Q8-Swelling of hands and feet? (8.5%) were most frequently reported
34 symptoms. We evaluated 479 (14.8%) individuals and diagnosed 64 new cases, a general new
35 case detection rate (NCDR) of 13.4%; 60 were among 300 LSQ+ (NCDR-20%), while 4 were
36 among 179 LSQ negative (NCDR-2.23%). In LG, Q7(65%), Q2(60%), Q1(45%), Q4(40%) and
37 Q8(25%) were most frequent. All 2x2 crossings of these 5 questions showed a relative risk for
38 leprosy ranging from 3 to 5.8 compared with NLG. All patients were multibacillary and
39 presented hypochromatic macules with loss of sensation. LG anti-PGL-I titers were higher than
40 NLG, while 8.9% were positive for RLEP-PCR.

41 **Interpretation:** Implementation actions, primarily LSQ administration focused on neurological
42 symptoms, indicate hidden endemic leprosy in a nonendemic Brazilian state.

5.3 Registro do Questionário de Suspeição em Hanseníase

Com o objetivo de registrar o Questionário de Suspeição de Hanseníase, inicialmente, foi realizado contato com a Agência USP de Inovação (AUSPIN) - Polo Ribeirão Preto. Foi preenchido um formulário de solicitação de busca de anterioridades. Após análise do conteúdo enviado e da legislação pela equipe da AUSPIN, foi definido que o questionário desenvolvido, bem como a metodologia por trás deste, não eram passíveis de patenteamento. O que existe é o resguardo pela Lei de Direitos Autorais (Lei nº 9.610, de 19 de fevereiro de 1998), garantindo o reconhecimento dos responsáveis pelo desenvolvimento. Existiria a possibilidade de registro dos direitos autorais, contudo, a AUSPIN, naquele momento, em decorrência de uma adequação das políticas e procedimentos da Universidade quanto a esse tipo de propriedade intelectual, suspendeu as solicitações desse tipo de proteção, pelo menos temporariamente. Essa suspensão do serviço, contudo, não gerou nenhum risco e prejuízo uma vez que a criação e divulgação deste material por si só já garante aos autores os direitos sobre o material, sendo que, mesmo que posteriormente, a solicitação do registro dos direitos autorais ainda conferiria os direitos aos autores, sem nenhum prejuízo.

Com o auxílio de Marco Antônio de Oliveira - Agente INPI nº 1091, da empresa Portland Marcas & Patentes Ltda. o Questionário de Suspeição de Hanseníase teve seu registro de direitos autorais pela Avctoris (Figura 1), que é uma startup focada na proteção de direitos autorais e gestão desses direitos, promovendo a proteção da QSH e gerando uma prova de anterioridade reconhecida e válida em 177 países. Esse sistema é baseado na Convenção de Berna e tecnologias já reconhecidas pelo judiciário no Brasil e no exterior, formando prova sólida e indiscutível de direitos autorais aos autores. A Convenção de Berna, que estabeleceu o reconhecimento do direito de autor entre nações soberanas, foi adotada na cidade de Berna, Suíça, em 1886 e atualmente regulamenta o Direito Autoral em 177 países.

Figura 1: Certificado de registro de direitos autorais do Questionário de Suspeição de Hanseníase


CERTIFICADO DE REGISTRO

CERTIFICADO Nº: AVCTORISbe88ed502405770ba4cd27baeeb70ea68a6769bd306da9216fcd71893f084

TÍTULO DA OBRA
QUESTIONÁRIO DE SUSPEIÇÃO DE HANSENÍASE - QSH.- Rev. 01

Nome do Arquivo: QUESTIONARIO DE SUSPEIÇÃO DE HANSENÍASE - QSH.- Rev. 01..docx
HASHCODE(SHA256): 480f39817cdcf6f29ad603db9676a86ae07beebab72dc4ab077504205fce88eb

AUTOR(ES) 	TITULAR(ES) 
HASHCODE 	OBSERVAÇÕES 

Declarado em 22/04/2020 às 15:17

O presente certificado comprova, mediante as tecnologias de hashcode (SHA 256), TimeStamping (Padrão UTC fornecido pelo BIPM - Bureau International des Poids et Mesures) e Assinatura Digital que a pessoa supra indicada declarou-se autor da obra supra citada. O presente comprovante está em conformidade com: Berne Convention (INTL), Metre Convention (INTL), Lei 9.610 (BR), WIPO Copyright Treaty (INTL), US Copyright Law (US), UCC Geneva (INTL) e demais legislações pertinentes ao Direito Autoral de países membros da Convenção de Berna (INTL) e da Convenção do Metro (INTL). Quaisquer inconsistências quanto à autoria da obra supra declarada são de exclusiva responsabilidade do declarante e se falsas, podem configurar crime em alguns países.

Assinado em: 22/04/2020 08:10:33 PM (UTC)

1 de 1

Fonte: Próprio autor

Para disponibilizar o QSH nos âmbitos nacional e internacional, foram criados dois sites nos idiomas português e inglês e dois códigos QR (Figuras 2 e 3) que direcionam para estes sites, são eles:

- <http://www.qsh-hcrp.com.br/home/>
- <http://en.qsh-hcrp.com.br/home/>

Figura 2: Código QR com disponibilização do site em português do Questionário de Suspeição de Hanseníase



Fonte: Próprio autor

Figura 3: Código QR com disponibilização do site em inglês do Questionário de Suspeição de Hanseníase



Fonte: Próprio autor

5.4 Artigos a publicar

5.4.1 Estesiometria por Monofilamentos de Semmes-Weinstein para definição de padrões de alteração de sensibilidade de mãos e pés no diagnóstico e acompanhamento da hanseníase

Estesiometria por Monofilamentos de Semmes-Weinstein para definição de padrões de alteração de sensibilidade de mãos e pés no diagnóstico e acompanhamento da hanseníase

F. Bernardes Filho; C.M.L. Silva; T.L.C. Abi-Rached; W. Marques-Jr; M.A.C. Frade

Destaque: Demonstramos que a estesiometria de mãos e pés por meio dos monofilamentos de Semmes-Weinstein (SW) foi eficaz no estabelecimento do padrão neuropático sensitivo assimétrico e focal, constituindo-se num importante exame complementar no diagnóstico da hanseníase, além de reafirmar seu papel na documentação e comprovação da eficácia terapêutica da poliquimioterapia. Os monofilamentos de SW são um instrumento de baixo custo e de fácil execução, devendo ser ferramenta indispensável aos profissionais da atenção à saúde, tanto na atenção primária quanto na assistência especializada em hanseníase.

INTRODUÇÃO

As neuropatias periféricas podem ser classificadas de acordo com a fisiopatologia clínica (sensitivas, motoras, autonômicas), o padrão anatômico (mononeurite, mononeurite múltipla, polineuropatia), o sítio celular acometido (corpo celular, mielina, axônio) ou o padrão evolutivo (agudo, subagudo, crônico, remitente) (JAMESON et al., 2019). Os sintomas de neuropatia periférica incluem alterações sensitivas, motoras e autonômica (CASTELLI; DESAI; CANTONE, 2020). Na tabela 2 são apresentadas diversas causas de neuropatias periféricas.

Tabela 2: Causas de neuropatia periférica.

Classificação	Subgrupo
Metabólica	Acromegalia Diabetes Hipotireoidismo Mixedema
Infecciosa	Artrite séptica Doença de Lyme Hanseníase Herpes zoster Histoplasmose HIV
Medicamentos	Cisplatina Paclitaxel Talidomida Vincristina
Estados de deficiência	Vitamina B1 Vitamina B6 Vitamina B12 Vitamina E
Traumatismo	Fraturas Hematoma Hemorragia por anticoagulação
Neoplasia	Ganglioma Hemangioma Lipoma Neurofibroma

Fonte: Adaptado de Harrison's principles of internal medicine. JAMESON et al., 2019

Dentre as causas infecciosas causadas por bactéria estão a doença de Lyme e a hanseníase. Enquanto na primeira a neuropatia periférica normalmente é uma manifestação tardia, leve, difusa e com distribuição em “meia e luva”, na hanseníase o acometimento neural é precoce e caracterizado como mononeuropatia múltipla assimétrica e focal (GOLDMAN;

SCHAFFER, 2014). A melhora dos sintomas neurológicos na hanseníase com antibacterianos é uma evidência da causa infecciosa da neuropatia, devendo ser valorizada como prova terapêutica principalmente para os pacientes com exames laboratoriais complementares negativos.

Os dados existentes sobre as manifestações neurológicas e predomínio de envolvimento sensitivo ou motor são, muitas vezes, contraditórios e as metodologias e os objetivos dos trabalhos, diversificados. Em uma série de estudos consultados (VAN BRAKEL; KHAWAS, 1994; SAMANT et al., 1999; RAMADAN et al., 2001; JARDIM et al., 2004; JARDIM et al., 2007; CAPADIA et al., 2010; ANDRADE, 2010; DOS SANTOS, 2010; SANTOS et al., 2017), a neuropatia da hanseníase é predominantemente sensitiva, a sensibilidade ao calor/dor é a mais comprometida e, em geral, tem um padrão assimétrico (mononeuropatia múltipla). Entre os nervos que apresentaram maior frequência de comprometimento, avaliados pela eletroneuromiografia, estão: o ulnar, o radial superficial, o sural, fibular superficial e o tibial sensitivo; e apresentaram as menores frequências: o nervo fibular comum e o mediano (VAN BRAKEL; KHAWAS, 1994; SAMANT et al., 1999; RAMADAN et al., 2001; JARDIM et al., 2004; JARDIM et al., 2007; CAPADIA et al., 2010; ANDRADE, 2010; DOS SANTOS, 2010; SANTOS et al., 2017).

Se as alterações dos nervos periféricos não forem identificadas, monitoradas e tratadas de forma adequada, o resultado é dano irreversível do nervo, podendo resultar em deformidade e incapacidade permanentes (WILDER-SMITH; VAN BRAKEL, 2008). Os monofilamentos de Semmes-Weinstein (SW), também conhecidos como estesiômetro, são usados para avaliar e monitorar a sensibilidade tátil nos territórios específicos dos troncos nervosos das mãos e pés. O kit padrão de estesiômetro recomendado pelo Ministério da Saúde é composto por seis monofilamentos de náilons, de 38 mm de comprimento e com diâmetros diferentes, que exercem uma força específica que corresponde a variação de peso de 0,05 a 300g (GUIMARÃES, 2013). A pressão na pele deve ser feita por 1 a 2 segundos, até obter a curvatura do filamento, sem permitir que este deslize sobre a pele. Deve-se iniciar o teste com o monofilamento mais fino 0,05g (verde), na ausência de respostas, mudar para os monofilamentos mais grossos seguindo a ordem de variação de peso (GOMES, 2007). O estímulo é aplicado nos pontos específicos de inervação, respeitando os dermatômos de cada nervo (ABI-RACHED, 2015).

Considerando que o envolvimento dos nervos periféricos está presente em todas as formas clínicas da hanseníase, geralmente como neuropatia periférica assimétrica, predominantemente sensitiva (OLIVEIRA et al., 2019), torna-se importante avaliar os

padrões da estesiometria das mãos e pés no diagnóstico, assim como sua evolução clínico-terapêutica de forma objetiva.

OBJETIVO

OBJETIVO GERAL

Avaliar os padrões de alteração estesiométrica das mãos e pés dos pacientes com hanseníase no diagnóstico e suas modificações no final do tratamento.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- a) Comparar o número de pontos estesiométricos classificados como alterados para mãos e pés antes e depois do tratamento.
- b) Avaliar a frequência de alteração dos nervos radial, ulnar e mediano nas mãos, e ramo plantar medial, ramo plantar lateral, nervo sural e ramo calcâneo do nervo tibial nos pés pelos pontos testados na estesiometria no diagnóstico e no final do tratamento
- c) Correlacionar os padrões de alteração estesiométrica no diagnóstico com as respostas ao Questionário de Suspeição de Hanseníase.
- d) Correlacionar os padrões de alteração estesiométrica para mãos e pés no diagnóstico com a sorologia anti-PGL-I.
- e) Correlacionar os padrões de alteração estesiométrica para mãos e pés no diagnóstico e no final do tratamento com o grau de incapacidade funcional do diagnóstico e da alta.
- f) Correlacionar os padrões de alteração estesiométrica (ESTÁVEL, MELHORA, PIORA) para mãos e pés no diagnóstico e sua evolução clínico-terapêutica no final.

MATERIAIS E MÉTODOS

PACIENTES COM HANSENÍASE

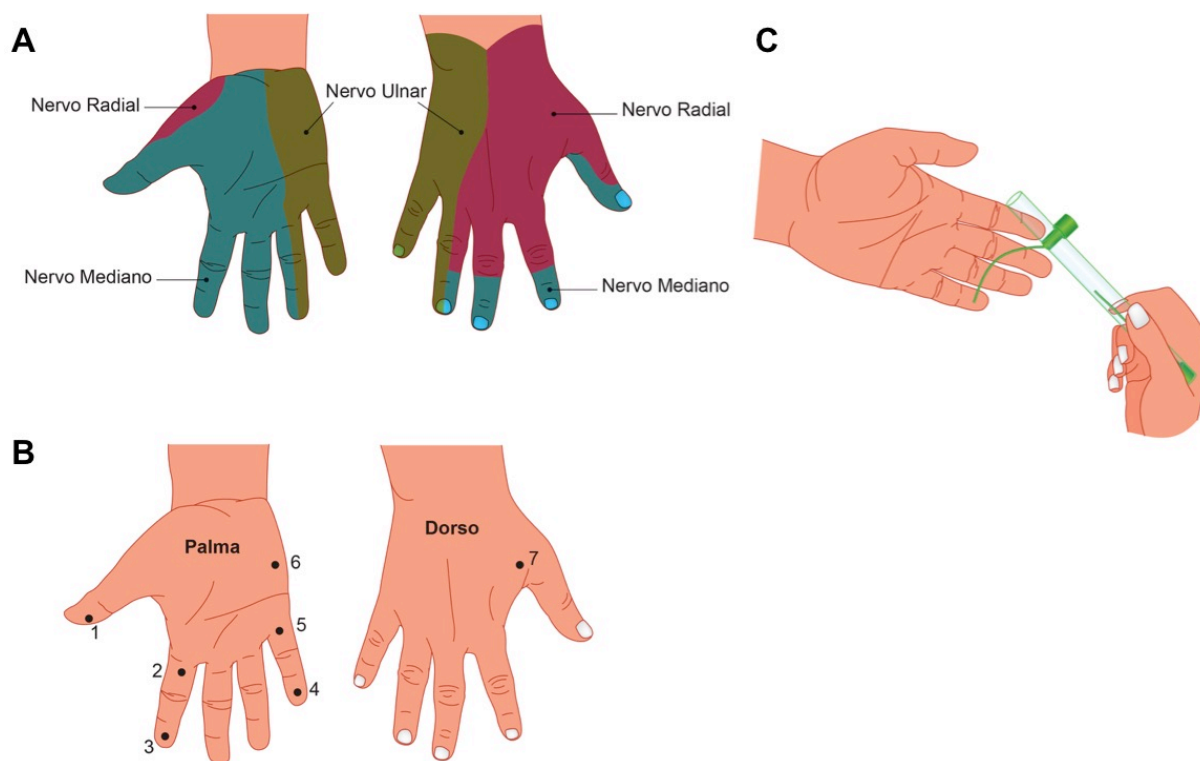
A estesiometria foi realizada por único médico especialista em dermatologia e hansenologia no início e no final do tratamento dos pacientes diagnosticados com hanseníase no município de Jardinópolis durante o período de 2016 a 2019.

ESTESIOMETRIA

- ✓ Foi utilizado o Kit de monofilamentos SW da marca Sorri®, composto por seis monofilamentos coloridos. Cada cor corresponde a um limiar de sensibilidade: cor verde (0,05g), cor azul (0,2g), cor violeta (2,0g), cor vermelha (4,0g), cor laranja (10,0g), cor rosa (300 g).

- ✓ Inicialmente, o teste com os monofilamentos foi demonstrado ao paciente numa área do braço com sensibilidade preservada. Após esta etapa, iniciava-se o teste com os monofilamentos SW. A técnica de avaliação seguiu as recomendações do fabricante e, portanto, com o paciente de olhos fechados, cada monofilamento foi aplicado perpendicularmente por cerca de 1 a 2 segundos em cada ponto. Para avaliar a sensibilidade no trajeto dos nervos radial, ulnar e mediano nas mãos, e nervos tibial, sural e safeno, nos pés, o monofilamento foi aplicado de forma a se curvar sobre a área sem, contudo, deslizar sobre a pele da pessoa. Foram avaliados 7 pontos em cada uma das mãos (Figura 4) e 9 pontos em cada um dos pés (Figura 5). Conforme preconizado, o teste era iniciado pelo monofilamento mais fino e, portanto, de menor pressão (0,05g, cor verde). Na ausência de resposta, utilizava-se o monofilamento 0,2g (azul) e assim sucessivamente. O registro foi feito no formulário para avaliação neurológica simplificada, com a cor do primeiro filamento percebido pelo paciente.

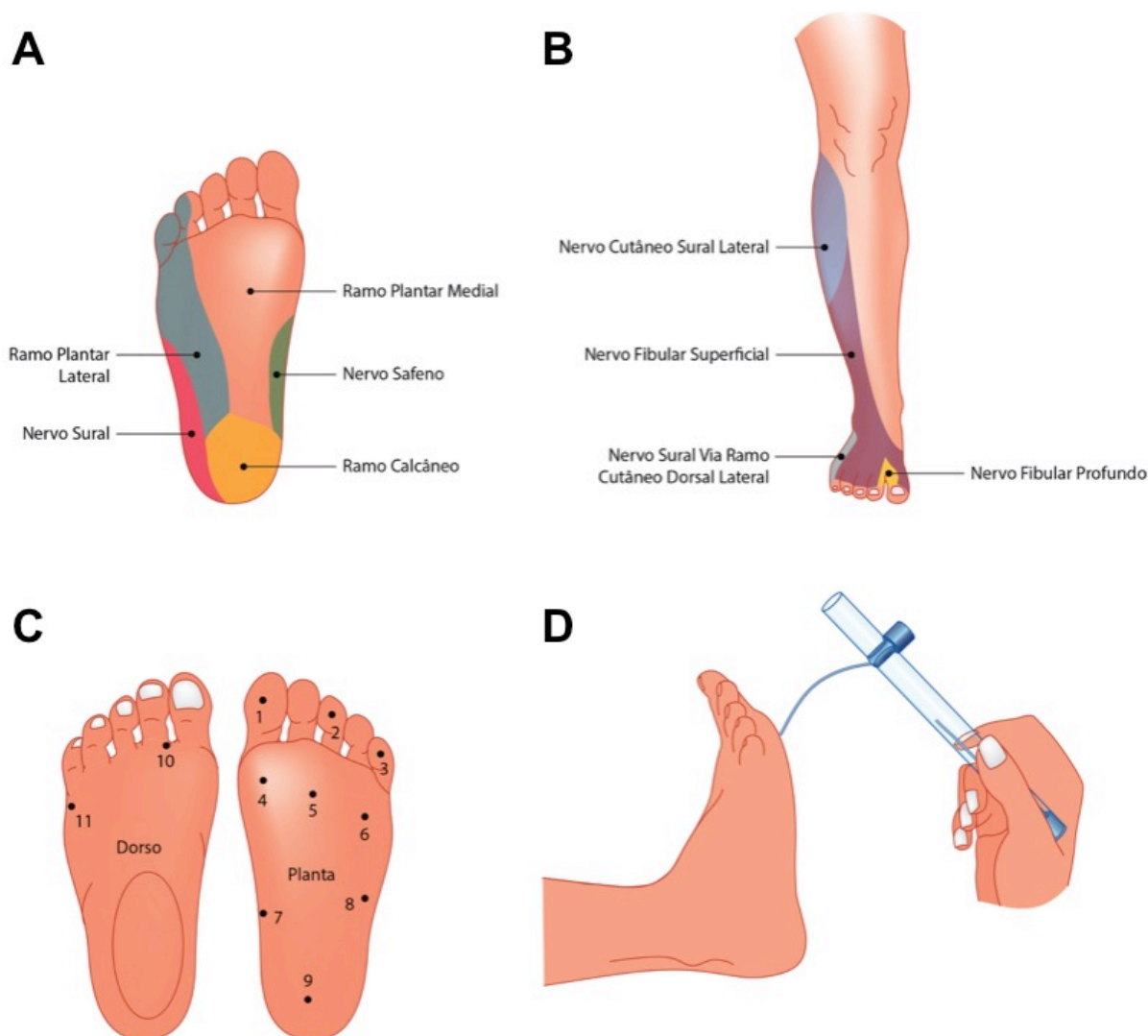
Figura 4: Ilustração dos territórios de inervação sensitiva correspondente aos dermatômos dos nervos radial, ulnar e mediano, distribuídos em números estesiométricos nas regiões palmar e dorsal da mão.



Legenda: a) Dermatômos dos nervos radial, ulnar e mediano na face palmar e dorsal da mão; b) Pontos de teste da sensibilidade tátil na face palmar e dorso da mão; c) Aplicação do monofilamento verde (0,05 gf) correspondente à sensibilidade normal das mãos.

Fonte: Próprio autor

Figura 5: Ilustração dos territórios de inervação sensitiva correspondente aos dermatômos dos ramos dos nervos fibular comum e tibial, distribuídos em números estesiométricos nas regiões plantar e dorsal do pé.



Legenda: a) Territórios de inervação dos nervos safeno e sural e dos ramos plantar medial, plantar lateral e calcâneo na face plantar; b) Territórios de inervação dos nervos fibular superficial, fibular profundo e dos ramos cutâneo sural lateral e cutâneo dorsal lateral no dorso do pé e face anterolateral da perna; c) Pontos de teste da sensibilidade tátil na face plantar e dorso da pé; d) Aplicação do monofilamento azul (0,2 gf) correspondente ao limiar da sensibilidade dos mãos.

Fonte: Próprio autor

ANÁLISE E INTERPRETAÇÃO DOS PONTOS ESTESIOMÉTRICOS

Os respectivos pontos foram plotados numa planilha Excel considerando-se os valores conforme a cor de seu limiar de sensibilidade definido pelo Kit, sendo cor verde (0,05g), cor azul (0,2g), cor violeta (2,0g), cor vermelha (4,0g), cor laranja (10,0g), cor rosa (300 g). Para a cor preta (não sensibilidade ao monofilamento rosa), foi estabelecido para fins de cálculos o valor de 400g.

Conforme orientações do manual, para as mãos considerou-se como normal a sensibilidade ao verde (0.05g-força), enquanto para os pés até o azul (0,2g-força).

Na constituição da planilha, cada paciente (linhas) teve sus valores descritos ponto a ponto (colunas) nas respectivas mãos e pés no diagnóstico e no final de tratamento.

Distribuídos os pontos, utilizando-se da ferramenta “CONTA-SE” do Excel e aplicando o critério “>0,05” para os pontos das mãos e “>0,2” para os pés, obtivemos para cada indivíduo o número TOTAL de pontos alterados para cada mão e pé, no diagnóstico e no final de tratamento. A partir deste, calculamos o percentual, a soma, a média e o valor máximo de pontos alterados para cada membro.

Na análise da amostra, para cada ponto, utilizamos a ferramenta “CONTA-SE” do Excel aplicando critério igual ao respectivo valor de gramatura de cada monofilamento, como “0,05”, “0,2”, “2”, até “400”. Posteriormente calculou-se o SOMATÓRIO dos mesmos para elaboração dos gráficos (barras e correspondentes cores), tanto de valores absolutos quanto dos percentuais, e também para análise pré e pós-tratamento.

Para análise do percentual dos nervos alterados nas mãos e pés no diagnóstico e no final do tratamento, foram considerados os pontos dos dermatômos dos nervos mediano (pontos 1, 2 e 3), ulnar (pontos 4, 5 e 6) e radial (ponto 7) para mãos, e ramo plantar medial (pontos: 1, 2, 4, 5, 7), ramo plantar lateral (pontos 3, 6), nervo sural (ponto 8) e ramo calcâneo (ponto 9) para os pés. Com a ferramenta “CONTA-SE” do Excel e aplicando o critério “>0.05” para os pontos das mãos e “>0.2” para os pés, foram obtidos o número de pontos alterados correspondentes a cada nervo supracitado.

Para análise da evolução terapêutica da amostra ponto a ponto, foram considerados apenas os pacientes que finalizaram o tratamento, colocando-se todos os respectivos pontos da direita e da esquerda em uma única coluna. A partir destes valores, inicialmente buscando separar os pontos alterados dos normais para mãos e pés, calculou-se a diferença entre o valor inicial e o final, cujo resultado nos forneceu se a evolução foi ESTÁVEL ($\Delta=0$), se houve MELHORA ($\Delta>0$) ou se houve PIORA ($\Delta<0$). Por conseguinte, calculamos o percentual de evolução dos pontos e as respectivas médias percentuais de estabilidade, melhora e piora de todos os pontos.

Por fim, considerando que nem todos os indivíduos evoluem estesiometricamente ao ponto de serem considerados normais, torna-se importante saber o quanto sua evolução foi satisfatória ou não na análise, como por exemplo há evolução de 300g inicialmente para 4g no final de tratamento. Diante disso, estabeleceu-se uma legenda de pontos para os valores das

respectivas diferenças entre as avaliações inicial e final, variando do estável igual a zero a +6 (MELHORA) ou a -6 (PIORA), conforme tabela 3.

Nessa distribuição de cada ponto, calculamos o número absoluto de pontos que tiveram a respectiva evolução (+6 a -6) e seus respectivos percentuais dentro da amostra total de pontos.

Tabela 3: Padronização dos pontos estesiométricos e valores dados às diferenças evolutivas entre si.

Pontos	Diferença	Valor ponto	Diferença	Valor ponto	Diferença	Valor ponto	Diferença	Valor ponto	Diferença	Valor ponto	Diferença	Valor ponto
400												
300	100	1										
10	390	2	290	1								
4	396	3	296	2	6	1						
2	398	4	298	3	8	2	2	1				
0,2	399,8	5	299,8	4	9,8	3	3,8	2	1,8	1		
0,05	399,95	6	299,95	5	9,95	4	3,96	3	1,98	2	0,15	1

Fonte: Próprio autor

AVALIAÇÃO DO GRAU DE INCAPACIDADE

É imperativo avaliar a integridade da função neural no momento do diagnóstico, na ocorrência de estados reacionais e na alta por cura (término da poliquimioterapia). Para verificar a integridade da função neural recomenda-se a utilização do formulário de Avaliação Neurológica Simplificada. O exame neurológico compreende a inspeção, palpação/percussão, avaliação funcional (sensibilidade, força muscular) dos nervos; a partir dele, classifica-se o grau de incapacidade física.

A OMS classifica o grau de incapacidade de 0 a 2 (Quadro 1). A determinação do grau de incapacidade é feita pelo maior grau de incapacidade obtido em qualquer seguimento corporal (MS, 2016).

Quadro 1: Grau de Incapacidade física (OMS).

Grau	Características clínicas
0	<ul style="list-style-type: none"> • Olhos: Força muscular das pálpebras e sensibilidade da córnea preservadas, conta dedos a 6 metros, ou acuidade visual $\geq 0,1$ ou 6:60. • Mãos: Força muscular das mãos preservada e sensibilidade palmar: sente o monofilamento 2g (lilás) ou sente o mais leve toque da ponta de caneta esferográfica. • Pés: Força muscular dos pés preservada e sensibilidade plantar: sente o monofilamento 2g (lilás) ou sente o toque da ponta de caneta esferográfica
1	<ul style="list-style-type: none"> • Olhos: Diminuição da força muscular das pálpebras sem deficiências visíveis e/ou diminuição ou perda da sensibilidade da córnea: resposta demorada ou ausente ao toque do fio dental ou diminuição/ausência do piscar. • Mãos: Diminuição da força muscular das mãos sem deficiências visíveis e/ou alteração da sensibilidade palmar: não sente o monofilamento 2g (lilás) ou não sente o toque da ponta de caneta esferográfica. • Pés: Diminuição da força muscular dos pés sem deficiências visíveis e/ou alteração da sensibilidade plantar: não sente o monofilamento 2g (lilás) ou o toque da ponta de caneta esferográfica
2	<ul style="list-style-type: none"> • Olhos: Deficiência(s) visível(eis) causadas pela hanseníase, como: lagofalmo; ectrópio. entrópico; triquíase; opacidade corneana central, iridociclite* e/ou não conta dedos a 6 metros ou acuidade visual $< 0,1$ ou 6:60, excluídas outras causas. • Mãos: Deficiência(s) visível(eis) causadas pela hanseníase, como: garras, reabsorção óssea, atrofia muscular, mão caída, contratura, feridas** tróficas e/ou traumáticas. • Pés: Deficiência(s) visível(eis) causadas pela hanseníase, como: garras, reabsorção óssea, atrofia muscular, pé caído, contratura, feridas** tróficas e/ou traumáticas.

* Iridociclite: olho com hiperemia pericorneana, dor, lacrimejamento, diminuição da acuidade visual, pupila irregular. Esse quadro configura-se como uma situação de urgência devendo ser encaminhado imediatamente ao Oftalmologista.

** Feridas: consideradas feridas em áreas com alteração de sensibilidade (não sente 2g ou o toque leve da ponta de caneta esferográfica).

ATENÇÃO: As deficiências identificadas como Grau 1 (diminuição de força muscular e de sensibilidade) e Grau 2 (deficiências visíveis) na avaliação de incapacidade física somente devem ser atribuídas à Hanseníase, quando excluídas outras causas.

Fonte: Diretrizes para vigilância, atenção e eliminação da Hanseníase como problema de saúde pública : manual técnico-operacional. MS, 2016.

O Grau de Incapacidade Física (GIF) é uma medida que indica a existência de perda da sensibilidade protetora e/ou deformidade visível em consequência de lesão neural e/ou cegueira. É um indicador epidemiológico que pode ser utilizado na avaliação do programa de vigilância de hanseníase, determinando a precocidade do diagnóstico e o sucesso das atividades que visam a interrupção da cadeia de transmissão. Todos os doentes devem ter o grau de incapacidade física avaliado, no mínimo, no momento do diagnóstico e no final do tratamento.

AValiação DO TÍTULO DE ANTI-PGL-I POR ELISA

Um ELISA indireto foi usado para medir o título de IgM anti-PGL-I de todas as amostras de soro testadas na diluição de 1:400 usando um protocolo previamente relatado (BARRETO, 2011). Resumidamente, os poços da microplaca ELISA foram revestidos durante a noite com PGL-I sintético (12,5 ng/poço ND-O-BSA) em tampão de revestimento de carbonato/bicarbonato 0,1 M pH 9,6 (50 µl). Após o bloqueio (1% de albumina de soro bovino em solução salina tamponada com fosfato pH 7,2 com 0,05% de Tween20, [solução de bloqueio de BSA/PBS/T a 1%]) por 2 horas, os soros foram diluídos nesta mesma solução de bloqueio e 75 µl de adição por poço, incubado durante 2 horas à temperatura ambiente. Em seguida, os poços foram lavados seis vezes com solução salina tamponada com fosfato (PBS) com Tween20 a 0,05% (PBS/T, tampão de lavagem). IgM anti-humano conjugado com peroxidase secundária (1:20.000, Abcam, Cambridge, UK) foi adicionado por outro período de incubação de 1 hora e 30 minutos. Após esta incubação, os poços foram lavados com PBS / T seis vezes seguido da adição de 100 µl de substrato (3,3', 5,5'-tetrametilbenzidina; TMB). Após 15 minutos em temperatura ambiente, 50 µl de solução de parada (H2SO4, 1 M) foram adicionados (BERNARDES-FILHO, 2020).

A seguir, os valores de densidade óptica (DO) foram determinados com um leitor de placas ELISA (Asys Expert Plus-Microplate Reader UK) a 450 nm. O *cut-off* para positividade foi estabelecido em uma DO de 0,295 com base na média mais três vezes o desvio padrão de indivíduos saudáveis de uma área hiperendêmica. O índice da amostra foi calculado dividindo sua DO pelo *cut-off* estabelecido de 0,295 e índices $\geq 1,0$ foram considerados positivos.

EVOLUÇÃO DOS PACIENTES

O seguimento dos pacientes diagnosticados com hanseníase no município de Jardinópolis de 2016 a 2019 foi feito pelo médico dermatologista responsável pelo estudo. As seguintes variáveis foram consideradas para avaliação de estabilidade, melhora ou piora dos sinais dermatológicos: manchas hipocrômicas com alteração de sensibilidade e/ou disautonomias, hansenomas, alopecia e surgimento de ictiose. Em relação aos sintomas neurológicos, foram considerados: dor ou choque à palpação dos nervos, formigamento, câimbras, dormência, sensação de pinicação e/ou agulhadas.

ANÁLISE ESTATÍSTICA

Test T para amostras pareadas foi utilizado para avaliar assimetria para cada ponto de sensibilidade testado à direita e à esquerda. Foi analisada a correlação entre o somatório do número

de pontos alterados por indivíduo no diagnóstico com o somatório do número de respostas ao QSH, aos valores dos índices do anticorpo anti-PGL-I e ao GIF. Por fim, avaliou-se a correlação no final de tratamento entre o somatório do número de pontos alterados por indivíduo e o GIF.

RESULTADOS

A caracterização demográfica no diagnóstico e no final do tratamento, assim como a classificação clínica dos pacientes estão descritas na tabela 4. Todos eram multibacilares, 81 (75,7%) pacientes apresentavam incapacidade ao diagnóstico, enquanto 34 (45,3%) tinham alguma incapacidade no final do tratamento.

Tabela 4: Caracterização demográfica e classificação clínica dos pacientes

	Diagnóstico (n=107)		Final do tratamento (n=76)	
	n	%	n	%
Sexo				
Masculino	48	44,9	34	44,7
Feminino	59	55,1	42	55,3
Idade (anos)				
Mínima	6		7	
Máxima	77		78	
Média	42,3		42,8	
Mediana	45		45,5	
Faixa etária				
< 15	10	9,3	7	9,2
15 --- 20	6	5,6	6	7,9
20 --- 30	13	12,1	7	9,2
30 --- 40	17	15,9	12	15,8
40 --- 50	16	15,0	11	14,5
50 --- 60	26	24,3	17	22,4
60 --- 70	12	11,2	11	14,5
≥ 70	7	6,5	5	6,6
Classificação				
Hanseníase dimorfa	101	94,4	70	92,1
Hanseníase virchowiana	1	0,9	1	1,3
Hanseníase neural	5	4,7	5	6,6
Grau de incapacidade				
0	26	24,3	42	55,3
1	63	58,9	21	27,6
2	18	16,8	13	17,1
Não avaliado	0	-	31	-

Fonte: Próprio autor

Em relação à estesiometria, ela foi realizada em 107 pacientes no diagnóstico e em 76 pacientes no final do tratamento. Os motivos da não avaliação dos pacientes no final do tratamento estão descritos na Tabela 5. No diagnóstico, 61 pacientes (57%) tinham

estesiometria normal nas mãos e apenas 13 (12,1%) nos pés. No final do tratamento, 57 (75%) pacientes não apresentaram nenhum ponto alterado nas mãos e 31 (40,8%) nos pés, um diferencial de melhora de 18% para as mãos enquanto 28,7% para os pés.

Tabela 5: Motivos da não realização da estesiometria em 31 pacientes.

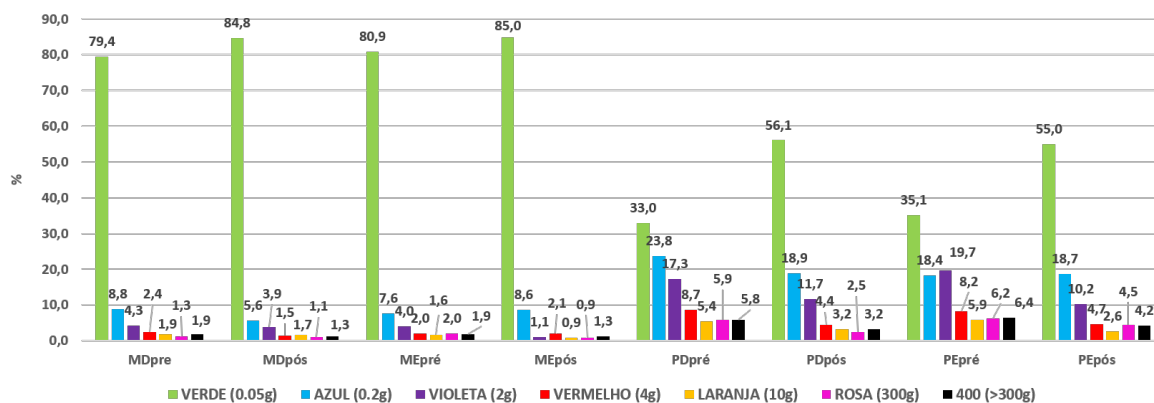
Motivos	n	%
Completo tratamento, mas não retornou para avaliação de final de tratamento	3	9,7
Mudou-se de cidade	6	19,4
Abandonou o tratamento	7	22,6
Recusou o diagnóstico e tratamento	1	3,2
Ainda em tratamento	12	38,7
Óbito antes do término do tratamento	2	6,5

Fonte: Próprio autor

Dos 76 pacientes avaliados no final do tratamento, o número de pontos alterados para as mãos se manteve estável em relação ao inicial em 48 (63,2%) pacientes, enquanto houve melhora em 22 (28,9%) e piora em apenas 6 (7,9%) pacientes. Em relação à avaliação da sensibilidade dos pés, o número de pontos alterados se manteve estável em 17 (22,4%) pacientes, enquanto houve melhora em 47 (61,8%) e piora em 12 (15,8%) pacientes.

A melhora da estesiometria dos pacientes pode ser avaliada pelo aumento do percentual de pontos considerados normais para as mãos (ponto verde = 0,05g-força) e pés (pontos verde e azul = 0,2g-força), assim como pela diminuição dos percentuais referentes aos demais pontos do violeta (0,2g) ao preto (não reconhece 300g) conforme representado nas Figuras 6 e 7. O aumento mais significativo foi o de pontos verdes para os pés no final do tratamento.

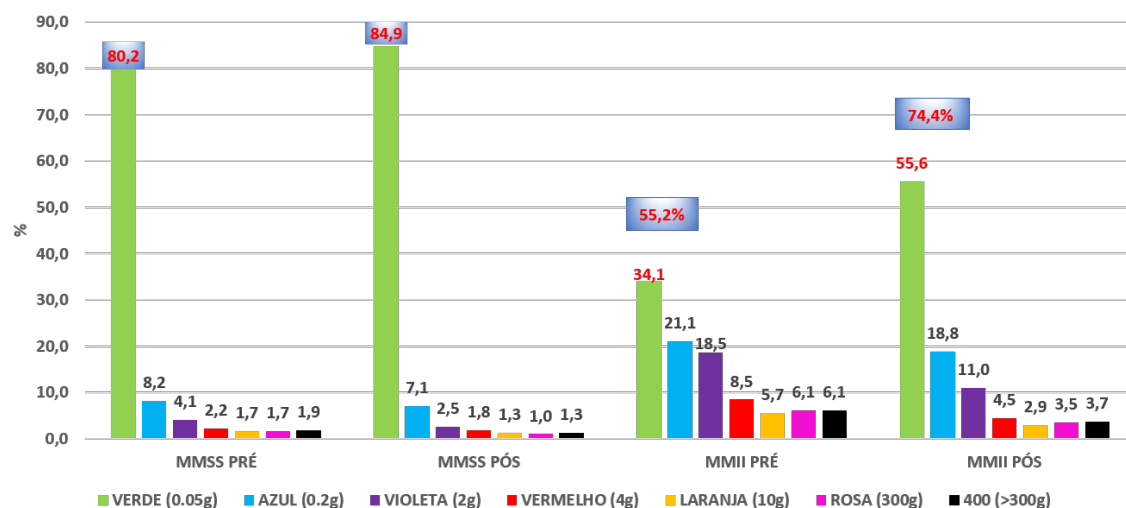
Figura 6: Distribuição lado a lado do percentual do número de pontos estesiométricos das mãos e pés no diagnóstico e após o final de tratamento dos pacientes diagnosticados com hanseníase de 2016 a 2019 em Jardinópolis.



Legenda: MD mão direita; ME mão esquerda; PD pé direito; PE pé esquerdo.

Fonte: Próprio autor

Figura 7: Distribuição do percentual do número de pontos estesiométricos dos membros superiores e inferiores no diagnóstico e após o final de tratamento dos pacientes diagnosticados com hanseníase de 2016 a 2019 em Jardinópolis.

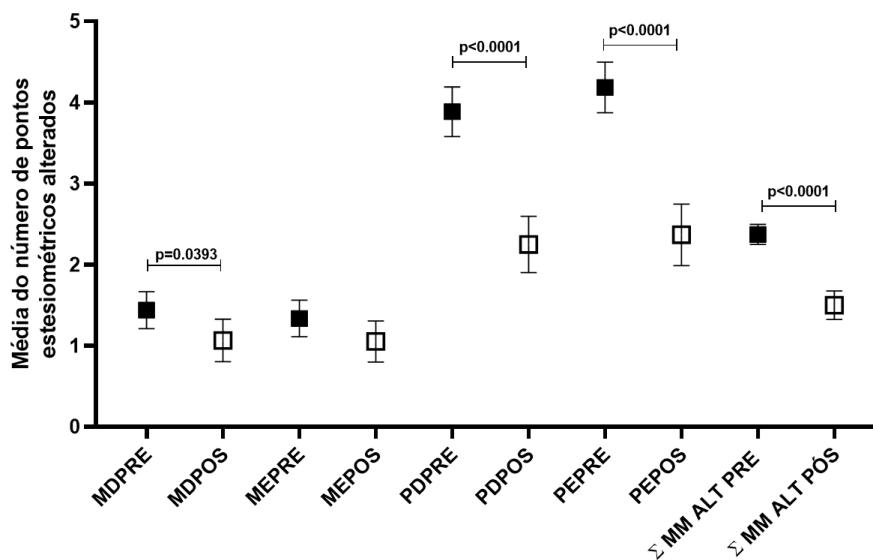


Legenda: MMSS membros superiores; MMII membros inferiores.

Fonte: Próprio autor

Diferenças estatísticas foram observadas na evolução das médias do somatório do número de pontos alterados por cada paciente detectados à estesiometria realizada nas mãos e pés à direita e à esquerda quando comparadas no diagnóstico e no final do tratamento com a PQT, exceto a mão esquerda ($p > 0.05$), conforme Figura 8.

Figura 8: Evolução das médias do somatório do número de pontos alterados por cada paciente detectados à estesiometria realizada nas mãos e pés à direita e à esquerda quando comparadas no diagnóstico e no final do tratamento com a poliquimioterapia.

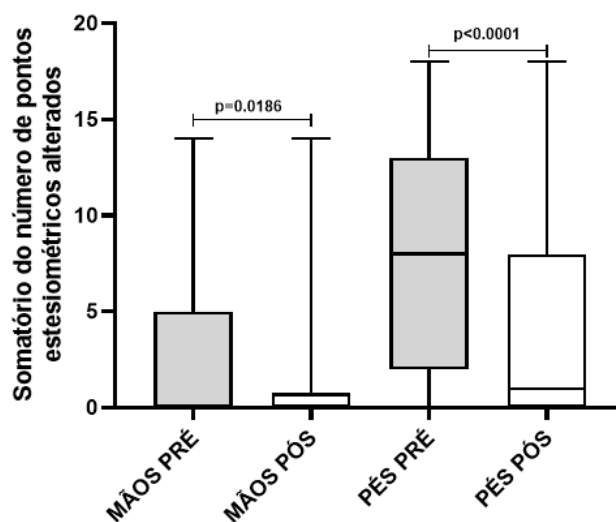


Legenda: MD mão direita; ME mão esquerda; PD pé direito; PE pé esquerdo; Σ MM ALT somatório do número de pontos alterados.

Fonte: Próprio autor

Considerando o somatório do número de pontos alterados à estesiometria distribuídos nas mãos e pés respectivamente para cada paciente, foram observadas diferenças significantes na evolução terapêutica dos mesmos, conforme demonstradas na Figura 9.

Figura 9: Evolução do somatório do número de pontos estesiométricos alterados nas mãos e pés dos pacientes com hanseníase avaliados no diagnóstico e no final do tratamento poliquimioterápico em Jardinópolis (SP).



Fonte: Próprio autor

Levando-se em conta que cada ponto poder-se-ia evoluir com melhora ou piora independente de ser caracterizado como alterado ou não, ou seja, um ponto reconhecido como 300g no diagnóstico que se tornou 4g no final do tratamento indica melhora significativa da sensibilidade, no entanto, ele se mantém como alterado por ser maior que 0,05g-força tanto para as mãos quanto 0,2g-força para os pés, buscamos caracterizar a evolução ponto-a-ponto como estável, piora (valores negativos) ou melhora (valores positivos), conforme descrito na Tabela 6.

Tabela 6: Variação da evolução estesiométrica ponto-a-ponto das mãos e pés ao final do tratamento dos pacientes com hanseníase de Jardinópolis (SP).

VARIÇÃO EVOLUÇÃO	PONTOS ESTESIMÉTRICOS DAS MÃOS							PONTOS ESTESIMÉTRICOS DOS PÉS									TOTAL	%
	PT1	PT2	PT3	PT4	PT5	PT6	PT7	PT1	PT2	PT3	PT4	PT5	PT6	PT7	PT8	PT9		
-6	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0,0
-5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	2	0,1
-4	0	1	1	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	1	0	0	5	0,2
-3	1	2	0	2	0	0	0	1	1	1	2	1	2	1	1	1	16	0,7
-2	2	0	0	0	1	1	0	3	1	1	2	4	3	1	2	2	23	0,9
-1	3	4	6	5	7	9	9	9	7	8	14	9	13	11	20	11	145	6,0
ESTÁVEL	125	132	135	132	127	122	122	82	96	83	72	76	62	94	64	45	1569	64,6
1	11	11	7	7	9	8	15	34	28	40	32	32	38	30	40	40	382	15,7
2	7	0	1	0	0	3	3	14	14	11	16	19	21	7	21	25	162	6,7
3	0	1	0	2	5	4	1	6	0	3	7	2	5	1	1	23	61	2,5
4	2	0	2	2	1	2	2	1	1	1	3	3	5	5	1	2	33	1,4
5	0	0	0	0	0	2	0	1	1	1	1	2	0	0	1	3	12	0,5
6	0	1	0	2	2	1	0	1	2	1	2	2	1	1	0	0	16	0,7

Legenda: PT ponto.

Fonte: Próprio autor

Nessa análise ponto-a-ponto, observou-se que houve melhora de 27,5% dos pontos (666), sendo que em 24,9% a variação foi de +1 a +3, enquanto a piora ocorreu em apenas 7,9% dos pontos (191), com variação de -1 em 6%, e a estabilidade ocorreu em 64,6% dos pontos (1569).

O resultado sorológico do anticorpo anti-PGL-I foi positivo em 38 (40%) pacientes, sendo 16 (42,1%) com índice ≥ 2 , conforme demonstrados na Tabela 7.

Tabela 7: Resultados da sorologia anti-PGL-I (índices anti-PGL-I; *cut off* 0,295).

	Total (n=95)	
	n	%
Anti-PGL-I < 1 (negativo)	57	60,0
Anti-PGL-I ≥ 1 (positivo)	38	40,0
1.0 --- 1,5	14	36,8
1.5 ---2,0	8	21,1
≥ 2,0	16	42,1

Legenda: PGL-I glicolípido fenólico I.

Fonte: Próprio autor

Na análise de correlação de Spearman, observou-se correlação positiva com significância estatística entre o número de pontos alterados à estesiometria das mãos e pés no diagnóstico e o grau de incapacidade funcional ao diagnóstico (0,69) e entre o número de pontos alterados à estesiometria das mãos e pés e o grau de incapacidade funcional no final do tratamento (0,80). Já a correlação entre o número de pontos alterados à estesiometria das mãos e pés no diagnóstico e o índice Elisa anti-PGL-I foi baixa (0,027).

O número e percentual de indivíduos, soma, média e número máximo de pontos alterados à estesiometria das mãos e pés no diagnóstico e no final do tratamento estão descritos na Tabela 8.

Tabela 8: Número e percentual de indivíduos com pontos alterados à estesiometria das mãos e pés no diagnóstico e no final do tratamento, e soma, média e número máximo de pontos alterados à estesiometria das mãos e pés no diagnóstico e no final do tratamento.

	Avaliação no diagnóstico				Avaliação no final do tratamento			
	Mãos		Pés		Mãos		Pés	
	D	E	D	E	D	E	D	E
n de pacientes com pontos alterados	38	38	90	88	18	17	41	38
% de pacientes com pontos alterados	35,5	35,5	84,1	82,2	23,7	22,4	53,9	50,0
Soma do número de pontos alterados	154	143	416	448	81,0	80,0	171	180
Média de pontos alterados/paciente	4,1	3,8	4,6	5,1	4,5	4,7	4,2	4,7
Número máximo de pontos alterados/paciente	7	7,0	9,0	9,0	7,0	7,0	9,0	9,0

Legenda: n: número; %: percentual; D: direito; E: esquerdo.

Fonte: Próprio autor

A distribuição do número de pontos alterados com os nervos correspondentes para mãos e pés, antes e depois do tratamento, estão descritos nas Tabelas 9, 10, 11 e 12.

Tabela 9: Distribuição do número de pontos estesiométricos (normais e alterados) das mãos por paciente no diagnóstico do tratamento e nervos correspondentes.

	Nervo mediano (Pontos: 1, 2, 3)				Nervo ulnar (Pontos 4, 5, 6)				Nervo radial (Ponto 7)			
	D		E		D		E		D		E	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Nenhum ponto alterado	78	72,9	83	77,6	76	71,0	79	73,8	85	79,4	82	76,6
1 ponto alterado	9	8,4	10	9,3	9	8,4	7	6,5	22	20,6	25	23,4
2 pontos alterados	6	5,6	0	0	6	5,6	4	3,7	-	-	-	-
3 pontos alterados	14	13,1	14	13,1	16	15,0	17	15,9	-	-	-	-
Total	107	100	107	100	107	100	107	100	107	100	107	100

Legenda: n: número; %: percentual; D: direito; E: esquerdo.

Fonte: Próprio autor

No diagnóstico, dentre todos os pontos avaliados pelos respectivos nervos correspondentes considerando ambos os lados, o nervo mediano (3 pontos cada lado) apresentou 115/642 pontos alterados (17,9%), o ulnar (3 pontos cada lado) apresentou 135/642 (21,03%) dos pontos alterados, enquanto o radial (único ponto) apresentou 47/214 (21,96%) pontos alterados. Foram encontradas alterações bilaterais em 35 (30,4%) nervos medianos, 47 (34,8%) dos ulnares e 18 (38,3%) radiais. Considerando valores obtidos à estesiometria para cada ponto, nos membros superiores, corroborando ao maior percentual de pontos alterados, apenas o ponto 7 (nervo radial sensitivo) apresentou assimetria significativa ($p=0,04$), enquanto entre os pontos dos medianos ($p=0,15$) e dos ulnares ($p=0,12$) não houve assimetria demonstrada.

Adicionalmente, considerando a somatória do número de pontos estesiométricos alterados nos membros superiores (mãos), não houve diferença estatística ($p=0,18$) entre os lados direito e esquerdo.

Tabela 10: Distribuição do número de pontos estesiométricos (normais e alterados) das mãos por paciente no final do tratamento e nervos correspondentes.

	Nervo mediano (Pontos: 1, 2, 3)				Nervo ulnar (Pontos 4, 5, 6)				Nervo radial (Ponto 7)			
	D		E		D		E		D		E	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Nenhum ponto alterado	61	80,3	64	84,2	61	80,3	63	82,9	65	85,5	63	82,9
1 ponto alterado	3	3,9	2	2,6	5	6,6	0	0	11	14,5	13	17,1
2 pontos alterados	1	2,3	2	2,6	3	3,9	2	2,6	-	-	-	-
3 pontos alterados	11	14,5	8	10,5	7	9,2	11	14,5	-	-	-	-
Total	76	100	76	100	76	100	76	100	76	100	76	100

Legenda: n: número; %: percentual; D: direito; E: esquerdo.

Fonte: Próprio autor

No final do tratamento, considerando os 76 pacientes, o nervo mediano apresentou 38/456 pontos alterados (14,9%), o ulnar apresentou 56/456 (12,3%) pontos alterados, enquanto o radial apresentou 24/152 (16,9%) pontos alterados. Foram encontradas alterações bilaterais em 35 (30,4%) nervos medianos, 47 (34,8%) dos ulnares e 18 (38,3%) radiais. Considerando valores obtidos à estesiometria para cada ponto, nos membros superiores, embora com maior percentual de pontos alterados, o ponto 7 não mais apresentou assimetria significativa ($p=0,16$), semelhante ao nervo ulnar ($p=0,12$), enquanto os nervos medianos tornaram-se assimétricos no pós tratamento ($p=0,009$).

Tabela 11: Distribuição do número de pontos estesiométricos (normais e alterados) dos pés por paciente no diagnóstico do tratamento e nervos correspondentes.

	Ramo plantar medial (Pontos: 1, 2, 4, 5, 7)				Ramo plantar lateral (Pontos 3, 6)				Nervo sural (Ponto 8)				Ramo calcâneo (Ponto 9)			
	D		E		D		E		D		E		D		E	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Nenhum ponto alterado	44	41,1	41	38,3	54	50,5	44	41,1	49	45,8	54	50,5	21	19,6	21	19,6
1 ponto alterado	14	13,1	10	9,3	24	22,4	26	24,3	58	54,2	53	49,5	86	80,4	86	80,4
2 pontos alterados	13	12,1	16	15,0	29	27,1	37	34,6	-	-	-	-	-	-	-	-
3 pontos alterados	11	10,3	12	11,2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
4 pontos alterados	8	7,5	9	8,4	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
5 pontos alterados	17	15,9	19	17,8	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Total	107	100	107	100	107	100	107	100	107	100	107	100	107	100	107	100

Legenda: n: número; %: percentual; D: direito; E: esquerdo.

Fonte: Próprio autor

Nos membros inferiores ao diagnóstico, dentre todos os pontos avaliados que correspondem ao nervo tibial considerando ambos os lados, 864 dos 1926 pontos testados (44,9%) foram dados como alterados ($>0,2$ grama-força), demonstrando uma assimetria significativa ($p=0,005$).

Separando-os pelos ramos correspondentes, o ramo plantar medial (5 ramos por lado) apresentou alteração em 436/1070 pontos (40,7%), o ramo plantar lateral em 162/428 pontos (37,9%), o ramo sural em 111/214 pontos (51,9%) e o ramo calcâneo em 172/214 pontos (80,4%).

Foram encontradas alterações bilaterais em 95/436 (21,8%) dos ramos plantares mediais, 51/162 (31,5%) dos ramos plantares laterais, 41/111 (36,9%) dos ramos surais e 80/172 (46,5%) dos ramos calcâneos. Considerando valores obtidos à estesiometria para cada ponto nos membros inferiores, as assimetrias dentre os valores individuais foram significantes dentre os ramos plantares mediais ($p=0,03$) e dentre os ramos surais ($p=0,003$), enquanto entre os pontos dos ramos plantares laterais ($p=0,38$) e dos calcâneos ($p=0,1$) não houve assimetria demonstrada.

Adicionalmente, pela somatória do número de pontos estesiométricos alterados nos membros inferiores (pés), a diferença demonstrou também significativa assimetria ($p=0,04$), o que ressalta a importância do nervo tibial para estabelecimento da neuropatia assimétrica da hanseníase.

Tabela 12: Distribuição do número de pontos estesiométricos (normais e alterados) dos pés por paciente no final do tratamento do tratamento e nervos correspondentes

	Ramo plantar medial (Pontos: 1, 2, 4, 5, 7)				Ramo plantar lateral (Pontos 3, 6)				Nervo sural (Ponto 8)				Ramo calcâneo (Ponto 9)			
	D		E		D		E		D		E		D		E	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Nenhum ponto alterado	51	67,1	50	65,8	56	73,7	55	72,4	52	68,4	57	75,0	37	48,7	40	52,6
1 ponto alterado	4	5,3	5	6,6	9	11,8	7	9,2	24	31,6	19	25,0	39	51,3	36	47,4
2 pontos alterados	6	7,9	2	2,6	11	14,5	14	18,4	-	-	-	-	-	-	-	-
3 pontos alterados	6	7,9	3	3,9	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
4 pontos alterados	2	2,6	8	10,5	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
5 pontos alterados	7	9,2	8	10,5	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Total	76	100	76	100	76	100	76	100	76	100	76	100	76	100	76	100

Legenda: n: número; %: percentual; D: direito; E: esquerdo.

Fonte: Próprio autor

Quanto aos membros inferiores (pés) ao final do tratamento, houve importante redução nos percentuais de alterações do ramo plantar medial com 167/760 pontos (21,9%) alterados, o ramo plantar lateral com 66/304 pontos (21,7%), o ramo sural com 43/152 pontos (28,3%) e o ramo calcâneo com 75/152 pontos (49,3%) alterados.

Considerando valores obtidos à estesiometria para cada ponto nos membros inferiores, a assimetria dentre os valores individuais se manteve significativa dentre os ramos plantares mediais ($p=0,02$), tornaram-se assimétrica dentre os pontos dos ramos plantares laterais ($p=0,2$) e simétricos dentre os ramos surais ($p=0,13$), enquanto mantiveram-se simétricas nos ramos calcâneos ($p=0,28$).

Quanto ao número de pontos estesiométricos com alterações coincidentes bilateralmente, embora tenha havido diminuição dos números de pontos alterados com o tratamento, houve aumento dos percentuais, sendo 61/167 (36,5%) pontos dos ramos plantares mediais, 25/66 (37,9%) dos ramos plantares laterais, 18/43 (55,8%) dos ramos surais e 36/75 (48%) dos ramos calcâneos.

Considerando todos os pontos testados nos pés como dos nervos tibiais, observou-se redução no findar do tratamento para 351 dos 1368 pontos testados (25,7%), no entanto, a assimetria entre os lados se manteve significativa ($p=0,001$).

Em suma, a distribuição dos pacientes por número de membros afetados no diagnóstico definidos por meio da estesiometria e as respectivas médias do número de pontos estesiométricos alterados por membro encontram-se demonstrados na Tabela 13.

Tabela 13: Distribuição dos pacientes de hanseníase por número de membros afetados conforme definidos pela estesiometria e as respectivas médias da somatória do número de pontos alterados por membro e sua evolução.

n indivíduos	n de membros afetados / indivíduo	Média da somatória do número de pontos estesiométricos alterados por membro							
		n diagnóstico				n final de tratamento			
		MSD	MSE	MID	MIE	MSD	MSE	MID	MIE
11	0	0	0	0	0	0,0	0,0	0,1	0,1
12	1	0,5	0,1	0,7	0,4	0,0	0,0	0,5	0,1
40	2	0,0	0,0	3,4	4,0	0,2	0,2	1,2	1,4
14	3	1,2	1,4	4,8	4,9	0,0	0,1	0,7	1,0
30	4	4,4	4,1	6,9	7,2	3,4	3,3	5,0	5,1

Legenda: n: número; MSD membro superior direito; MSE membro superior esquerdo; MID membro inferior direito; MIE membro inferior esquerdo.

Fonte: Próprio autor

Apenas 11/107 (10,2%) indivíduos não apresentaram alterações à estesiometria no diagnóstico, dentre os quais destacaram-se os critérios clínico-laboratoriais: manchas hipocrômicas com alterações de sensibilidade (n=10), placa eritematosa com alteração de sensibilidade (n=1), positividade ao QSH (n=9), teste da histamina endógena incompleto (n=6), e índice ELISA anti-PGL-I positivo (n=6) com valor médio de 1,4.

DISCUSSÃO

O estudo mapeou as alterações de sensibilidade das mãos e pés pela estesiometria dos 107 pacientes no diagnóstico e em 76 pacientes no final do tratamento para hanseníase atendidos em Jardinópolis no período de 2016 a 2019. O estudo destacou alterações dos padrões da estesiometria das mãos e pés no diagnóstico e suas modificações consequentes ao tratamento específico da hanseníase com antimicrobianos, o que define a etiologia infecciosa (bacteriana) da neuropatia e reforça a importância da utilização da estesiometria no diagnóstico clínico da doença.

Avaliar a sensibilidade é muito importante para a prevenção da neuropatia periférica. Os monofilamentos Semmes-Weinstein têm ampla utilização na avaliação da sensibilidade

tátil nas neuropatias periféricas dos membros superiores e inferiores (GUIMARÃES, 2013; ABI RACHED, 2015). Uma grande vantagem na avaliação da sensibilidade dos nervos periféricos pelo uso do estesiômetro de Semmes-Weinstein é sua fácil aplicação, baixo custo e o fato do paciente estar com os olhos vendados, dificultando respostas falsas no teste (ROSA et al., 2021).

Por ser uma infecção marcada especialmente pelo acometimento de nervos periféricos, a hanseníase provoca danos relacionados às funções sensitiva, motora e autonômica. O comprometimento sensitivo, presente em todas as formas da doença, frequentemente precede o envolvimento da função motora (OLIVEIRA et al., 2019). A melhor abordagem para a prevenção do dano neural e as consequências provocadas pela hanseníase é o diagnóstico precoce e tratamento adequado. Entretanto, determinados pacientes ainda necessitarão de ações para prevenir ou evitar a progressão de deficiências/incapacidade, ou mesmo de medidas reabilitativas (RAMADAN et al., 2001; FREITAS et al., 2003). Este grupo poderá ser constituído dos seguintes casos: casos novos já detectados com alguma incapacidade; casos que desenvolverão algum tipo de incapacidade durante ou após o término do tratamento, e casos antigos diagnosticados tardiamente com incapacidade já instalada (ORSINI et al., 2008).

Em relação às características demográficas, o número de pacientes do sexo feminino foi maior do que o de pacientes do sexo masculino, um contraste com os dados oficiais brasileiros 2014–2018, com taxas mais elevadas entre homens do que mulheres em todas as faixas etárias. A distribuição dos pacientes por faixa etária seguiu os mesmos padrões dos dados brasileiros (MS, 2020). O alto número de diagnóstico em crianças menores de 15 anos (9,3%), todos pacientes serem multibacilares, o elevado número de pacientes com GIF no diagnóstico e a elevada soroprevalência de anti-PGL-I são evidências de endemicidade oculta revelada no município de Jardinópolis no período do trabalho, como já demonstrado na literatura (BERNARDES-FILHO, 2017; BERNARDES-FILHO, 2020).

A estesiometria das mãos e pés no final do tratamento não foi realizada em 31 (29,0%) pacientes. Apesar de completarem os 12 meses de tratamento, três pacientes não retornaram para avaliação de alta. Foi feita busca ativa desses pacientes, porém os mesmos não foram encontrados. Em relação aos 6 pacientes que mudaram de Jardinópolis, foi disponibilizado relatório médico, além de comunicação imediata da rede de vigilância epidemiológica do Estado. Apesar da presença de médico especialista na assistência dos pacientes, houve alto número (22,6%) de abandono do tratamento. O abandono ou falta ao tratamento da hanseníase ocorre por diversos fatores, entre eles: a falta de conhecimento sobre a doença, a

rotatividade de profissionais de saúde, episódios reacionais, piora dos sintomas neurológicos, principalmente nos primeiros meses do tratamento, efeitos colaterais do tratamento e a não credibilidade na cura da hanseníase (SOUZA et al., 2013). A paciente que recusou o diagnóstico de tratamento apresentava múltiplas manchas hipocrômicas hipoanestésicas, anidróticas e com arreflexia à histamina, além de PCR do raspado dérmico positiva para *Mycobacterium leprae*. Na saída do médico dermatologista do município, em novembro de 2019, 12 pacientes ainda estavam em vigência do tratamento da hanseníase. Os óbitos de 2 pacientes foram decorrentes à complicações de doença pulmonar obstrutiva crônica numa paciente tabagista e acidente vascular encefálico num paciente hipertenso e diabético.

A inervação cutânea das mãos é feita pelos nervos mediano, ulnar e radial. A inervação do dorso do pé e da face lateral da perna é feita pelos ramos cutâneo sural lateral, fibular superficial, cutâneo dorsal lateral e fibular profundo do nervo fibular comum (NETTER, 2019). Já a inervação cutânea da região plantar é feita por ramos do nervo tibial, como: calcâneo, plantar medial, plantar lateral e safeno (NETTER, 2019). A estesiometria das mãos e pés permite mapear os limiares de sensibilidade tátil no trajeto dos nervos radial, ulnar e mediano nas mãos, e nervos tibial e fibular comum nos pés, fornecendo um registro que pode ser comparado e interpretado facilmente, tanto no diagnóstico quanto na sua evolução terapêutica. Nos membros superiores, cabe ressaltar a importância do ponto 7 (nervo radial) que foi significativamente assimétrico. Nos membros inferiores (pés) cabe ressaltar que a diferença dentre os somatórios de pontos alterados à estesiometria demonstrou significativa assimetria ($p=0,04$) comparando-se os lados, o que ressalta a importância do nervo tibial para estabelecimento da neuropatia assimétrica da hanseníase. Além disso, a assimetria definida no ponto 8 exclusivamente reforça a focalidade da agressão que associada à assimetria das alterações estesiométricas são características da neuropatia da hanseníase.

O maior acometimento dos nervos dos membros inferiores representado pelo maior frequência de pontos alterados dos pés, tanto antes quanto após o tratamento, difere da literatura prévia, que sugere que os nervos dos membros superiores são afetados com mais frequência do que os inferiores (NASCIMENTO, 2013; SANTOS et al., 2017). Os dados sobre a prevalência do comprometimento neural são controversos e variam de acordo com a região, os instrumentos de detecção e os critérios de avaliação. Cabe destacar que apenas foram testados os pontos da região plantar que são correlacionados aos dermatômos dos ramos do nervo tibial, nervo este geralmente não abordado ao exame de eletroneuromiografia convencional, tornando-se indubitavelmente o nervo tibial o mais acometido na hanseníase. Não foram testados os pontos do dorso do pé, ponto 10 (nervo fibular profundo) e ponto 11

(nervo sural), que são relativos aos dermatômos dos ramos do nervo fibular comum. Dessa forma, estima-se que o acometimento dos nervos dos membros inferiores seja ainda maior.

O tratamento de todos os pacientes foi feito com esquema poliquimioterápico multibacilar padrão, constituído dos antimicrobianos e doses, a saber: dose mensal supervisionada com rifampicina 600 mg + dapsona 100 mg + clofazimina 300 mg, e dose diária autoadministrada com dapsona 100 mg + clofazimina 50 mg. O diagnóstico e tratamento precoces evitam a perda permanente da função neural. O *Mycobacterium leprae* tem tropismo pelos nervos periféricos, ligando-se às células de Schwann, de tal modo que induz à desmielinização (ORSINI et al., 2008). Portanto, a melhora dos sintomas neurológicos e da estesiometria dos pacientes, representada pelo aumento do percentual de pontos considerados normais para as mãos (ponto verde = 0,05g-força) e pés (pontos verde e azul = 0,2g-força), assim como pela diminuição dos percentuais referentes aos demais pontos do violeta (0,2g) ao preto (não reconhece 300g), com tratamento com antibióticos é uma forte evidência da etiologia infecciosa da neuropatia periférica e muito valiosa no seguimento dos pacientes com hanseníase, principalmente naqueles com exames laboratoriais (raspado dérmico e biópsia de pele) sem a identificação do *M. leprae*.

Esses achados são corroborados pela redução significativa da alteração do grau de incapacidade funcional em 31% após o tratamento, além da redução percentual no número de pontos estesiométricos alterados nos pés de 26,9% em média, com destaque ao ramo calcâneo do nervo tibial, enquanto de 7,5% na média dos pontos das mãos com destaque ao nervo ulnar. Além disso, na análise ponto-a-ponto a evolução estesiométrica ao final do tratamento foi de melhora em 27,5% de todos os pontos analisados variando de 1 a 3 níveis de gramatura em 25% desses pontos.

Embora o questionário de suspeição de hanseníase (QSH) tenha se mostrado importante instrumento no diagnóstico da hanseníase, essencialmente pelas queixas neurológicas de dormências, formigamentos, dores nos nervos, manchas cutâneas dormentes dentre outras (BERNARDES FILHO, 2020), não houve correlação entre o somatório do número de questões ao QSH e o número de pontos alterados à estesiometria de mãos e pés, o que denota o caráter múltiplo e multifocal da neuropatia da hanseníase.

Considerando a distribuição da amostra por acometimento de membros e as respectivas médias do somatório do número de pontos estesiométricos alterados, cabe destacar que apenas 10,2% dos pacientes não apresentaram alterações à estesiometria no diagnóstico, porém outros critérios clínico-laboratoriais já se apresentavam definidores do diagnóstico, o que demonstra a importância dessa ferramenta para definição da neuropatia e

diagnóstico da hanseníase em aproximadamente 90% dos casos. Além disso, a redução dos valores dessas médias após o término da multidroga terapia demonstra o quanto o tratamento foi capaz de modificar o perfil de sensibilidade principalmente dos pés desses pacientes, sendo evidente a melhora mais acentuada dentre os pacientes com menores números de membros acometidos, o que reafirma a proposição de que o diagnóstico e tratamento precoces são essenciais na prevenção das deformidades e incapacidade e, conseqüentemente, na quebra da cadeia de transmissão do bacilo.

CONCLUSÃO

A estesiometria por meio dos monofilamentos de Semmes-Weinstein se mostrou como um importante instrumento definidor da neuropatia periférica dos pacientes diagnosticados com hanseníase no estudo, acometendo 89,7% (96) dos pacientes do estudo e atingindo de 1 a 4 membros, sendo detectáveis 19,8% dos pontos estesiométricos alterados nas mãos, enquanto 44,8% nos pés, evoluindo para 15,1% nas mãos e para 25,6% nos pés ao final do tratamento, ambas variações com significância estatística.

No diagnóstico, utilizando-se dos critérios estesiométricos de mãos e pés, o nervo tibial foi o que mais demonstrou-se acometido pela hanseníase, principalmente dos ramos calcâneos (80,4%) e surais (52%). No entanto, as assimetrias foram significantes quanto aos valores dos ramos plantares mediais (pontos 1,2,4,5,e 7) e dos pontos surais (pontos 3 e 6). Já nas mãos, o nervo com maior número absoluto de pontos acometidos foi o ulnar, embora percentualmente o nervo radial se mostrou mais acometido e fora o único definidor de assimetria.

Não houve correlação satisfatória entre os padrões de alteração estesiométrica no diagnóstico com as respostas ao QSH e nem em relação aos resultados de sorologia anti-PGL-I, no entanto, houve correlação positiva significativa com o GIF ao diagnóstico (0,69) e no final do tratamento (0,80).

A estesiometria na análise ponto-a-ponto demonstrou melhora em 27,5% dos pontos com o tratamento antimicrobiano variando de 1 a 3 pontos na graduação, piora em apenas 7,9% dos pontos e estabilidade em 64,9% dos pontos.

Por fim, a estesiometria de mãos e pés por meio dos monofilamentos de Semmes-Weinstein demonstrou-se eficaz no estabelecimento do padrão neuropático sensitivo assimétrico e focal, constituindo-se num importante exame complementar no diagnóstico da hanseníase, além de reafirmar seu papel na documentação e comprovação da eficácia terapêutica da poliquimioterapia, um instrumento de baixo custo e de fácil execução, devendo

ser ferramenta indispensável aos profissionais da atenção à saúde, tanto na atenção primária quanto na assistência especializada em hanseníase.

REFERÊNCIAS

ABI-RACHED, T. L. C. Influência da palmilha (plataforma para tarso) no equilíbrio do paciente com hanseníase e alteração de sensibilidade. [tese]. Ribeirão Preto (SP): Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo; 2015.

ANDRADE, G. B. Aspectos neurofisiológicos da hanseníase. [dissertação]. Ribeirão Preto (SP): Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo; 2010.

BERNARDES-FILHO, F. et al. Evidence of hidden leprosy in a supposedly low endemic area of Brazil. **Mem Inst Oswaldo Cruz**, v. 112, p. 822-828, 2017.

BERNARDES-FILHO, F. et al. Leprosy in a prison population: A new active search strategy and a prospective clinical analysis. **PLoS Negl Trop Dis**, v. 14, n. 12, p. e0008917, 2020.

CAPADIA, G. D. et al. Effect of corticosteroid usage combined with multidrug therapy on nerve damage assessed using nerve conduction studies: a prospective cohort study of 365 untreated multibacillary leprosy patients. **J Clin Neurophysiol**, v. 27, p. 38-47. 2010

CASTELLI, G.; DESAI, K. M.; CANTONE, R. E. Peripheral Neuropathy: Evaluation and Differential Diagnosis. **Am Fam Physician**, v. 102, n. 12, p. 732-739, 2020.

Dos Santos, C. B. A. Estudo da distribuição da perda sensitiva na hanseníase. [dissertação]. Ribeirão Preto (SP): Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo; 2010.

FREITAS, M. R. G. et al. Small-fiber polyneuropathy in leprosy without skin changes. **Arq Neuropsiquiatr** v. 61, n. 3, p. 542-546, 2003.

GOLDMAN, L.; SCHAFER, A. I. Goldman-Cecil Medicina Adaptado à realidade Brasileira 24th ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2014.

GOMES, F. G. Avaliação da neuropatia na hanseníase por estesiometria eletrônica. [dissertação]. Ribeirão Preto (SP): Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo; 2007.

Guimarães, L. S. Incapacidade física em pessoas afetadas pela hanseníase: estudo pós-alta. [dissertação]. Belém (PA): Universidade Federal do Pará; 2013.

JAMESON, J. L. et al. Harrison's principles of internal medicine. 20th ed. New York: McGraw-Hill; 2019.

JARDIM, M. R. et al. Clinical, electroneuromyographic and morphological studies of pure neural leprosy in a Brazilian referral centre. **Lepr Rev**, v. 75, p. 242-253, 2004.

JARDIM, M. R. et al. Pure neural leprosy: steroids prevent neuropathy progression. **Arq Neuropsiquiatr**, v. 65, p. 969-973, 2007.

MS (MINISTÉRIO DA SAÚDE). Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. Diretrizes para vigilância, atenção e eliminação da Hanseníase como problema de saúde pública: manual técnico-operacional [recurso eletrônico] / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. – Brasília : Ministério da Saúde, 2016. 58 p.

MS (MINISTÉRIO DA SAÚDE). Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. Leprosy Epidemiological Record 2020. Brasília: Ministério da Saúde, 2020.

NASCIMENTO, O. J. Leprosy neuropathy: clinical presentations. **Arq Neuropsiquiatr**, v. 71, n. 9, p. 661-666, 2013.

NETTER, F. H. Atlas De Anatomia Humana. 7th ed. Elsevier; 2019.

OLIVEIRA, M. F. et al. Evaluation of the cutaneous sensation of the face in patients with different clinical forms of leprosy. **PLoS One**, v. 14, n. 3, p. e0213842, 2019.

ORSINI, M. et al. Clinical, imunopathological, and electrophysiological studies of peripheral nerves in Hansen's disease. **Rev Neurocienc**, v. 16, n. 3, p. 220-230, 2008.

RAMADAN, W. et al. Clinical, electrophysiological, and immunopathological study of peripheral nerves in Hansen's disease. **Lepr Rev**, v. 72, p. 35-49, 2001.

ROSA, D. J. F. Semmes-Weinstein monofilament: a tool to quantify skin sensation in macular lesions for leprosy diagnosis. **Indian J Dermatol Venereol Leprol**, 2021. In press

SAMANT, G. et al. Clinical and electrophysiological evaluation of nerve function impairment following cessation of multidrug therapy in leprosy. **Lepr Rev**, v. 70, p. 10-20, 1999.

SANTOS, D. F. et al. Revisiting primary neural leprosy: Clinical, serological, molecular, and neurophysiological aspects. **PLoS Negl Trop Dis**, v. 11, n. 11, p. e0006086, 2017.

SOUSA, A. A. et al. Adhesion to hansen's disease treatment for patients monitored at Basic Health Units in Imperatriz-MA. **SANARE**, Sobral, v.12, n.1, p. 6-12, 2013.

VAN BRAKEL, W. H.; KHAWAS, I. B. Nerve damage in leprosy: an epidemiological and clinical study of 396 patients in West Nepal – Part 1. Definitions, methods and frequencies. **Lepr Rev**, v. 75, p. 242-253, 1994

WILDER-SMITH, E. P.; VAN BRAKEL, W. H. Nerve damage in leprosy and its management. **Nat Clin Pract Neurol**, v. 4, n. 12, p. 656-663, 2008.

5.4.2 Hanseníase em menores de 15 anos: diferenças e impactos entre Campanha Nacional de Hanseníase e Ações de Implementação em Hanseníase no município de Jardinópolis

Hanseníase em menores de 15 anos: diferenças e impactos entre Campanha Nacional de Hanseníase e Ações de Implementação em Hanseníase no município de Jardinópolis

F. Bernardes Filho; C.M.L. Silva; G. Voltan; N.A. de Paula; J.G. Barreto; M.A.C. Frade

Destaque: Descrevemos os 12 casos novos de hanseníase em menores de 15 anos diagnosticados no período 2015-2019 em Jardinópolis, comparando as ações realizadas pelo Ministério da Saúde com a ficha de autoimagem dentro das escolas e as demais ações de busca ativa utilizando-se do QSH, campanha com a clínica móvel, investigação de comunicantes, destacando-se que em todas as ações as crianças suspeitas foram avaliadas pelo mesmo dermatologista. Detectamos elevado número de crianças com altos índices anti-PGL-I em toda a cidade e pelo georreferenciamento demonstramos que os casos novos em menores de 15 anos estão sempre limítrofes a adultos com sorologia também positiva.

INTRODUÇÃO

A hanseníase em crianças menores de 15 anos é um importante indicador epidemiológico, pois indica doença recente e focos ativos de transmissão na comunidade, refletindo a ineficiência dos programas de controle local (BARRETO et al., 2017; FREITAS et al., 2018). Um enfoque especial nas crianças como forma de reduzir a transmissão e a incapacidade física foi uma das prioridades na Estratégia Global para Hanseníase 2016-2020, publicada pela Organização Mundial da Saúde (OMS, 2016), e está presente dentre as metas da Estratégia Nacional para Enfrentamento da Hanseníase 2019-2022 (MS, 2019). Em concordância com as recomendações da OMS, que propõe intervenções estratégicas e integradas para eliminação da hanseníase como problema de saúde pública, o Ministério da Saúde realizou, de 2013 a 2018, com periodicidade anual, com exceção do ano de 2017, a Campanha Nacional de Hanseníase em escolares de 5 a 14 anos (MS, 2017). A realização de ações integradas no ambiente escolar é uma estratégia utilizada internacionalmente com evidências de potencialização dos resultados da intervenção por proporcionar a oportunidade de atingir o maior número de crianças em razão da agregação de crianças e adolescentes nesse ambiente. Além disso, as estratégias de integração das ações voltadas para essas endemias no âmbito escolar possibilitam a integração de profissionais de Saúde e de Educação, levando informação da doença à população e diminuindo o preconceito.

Considerando o potencial das campanhas, a Coordenação Geral de Hanseníase e Doenças em Eliminação/SVS/MS, decidiu adotar esta estratégia para intensificar a busca ativa de casos de hanseníase em áreas prioritárias, sendo essas definidas segundo os seguintes critérios: municípios com coeficiente de detecção maior que 20 por 100 mil habitantes ou mínimo de 20 casos novos ano anterior (MS, 2011). Conforme Informe Nº 2, Campanha 3 Bichos, do Centro de Vigilância Epidemiológica CVE “Prof. Alexandre Vranjac”, o Estado de São Paulo incluiu dentre os critérios para priorização de municípios, a detecção de hanseníase em crianças.

Uma região é considerada hiperendêmica quando a taxa de detecção da hanseníase em menores de 15 anos é superior a 10 por 100.000 habitantes (MS, 2016); em muitas áreas os valores desse indicador atingem níveis superiores aos considerados hiperendêmicos. Com as atividades realizadas em 2015 no município de Jardinópolis, a taxa de prevalência de hanseníase nesse ano foi de 4,34/10.000 habitantes, o coeficiente de detecção de casos novos 47,85/100.000 habitantes, sendo 3 casos novos em menores de 15 anos (32,98/100.000), revelando um padrão de hiperendemia baseado nestes indicadores (BERNARDES-FILHO, 2017), definindo assim Jardinópolis como área prioritária para ações de controle da doença.

Dessa forma, nos anos de 2016 e 2018, foi realizada a Campanha Nacional de Hanseníase em escolares em Jardinópolis.

Considerando que o município de Jardinópolis foi considerado hiperendêmico para hanseníase pelo indicador diagnóstico em menores de 15 anos durante 3 anos consecutivos, torna-se importante avaliar o impacto das ações de busca ativa adotadas no município de Jardinópolis quanto ao diagnóstico em menores de 15 anos no período de 2015 a 2019.

OBJETIVO

OBJETIVO GERAL

Comparar o número de casos novos encontrados nas ações de busca ativa e avaliação clínica da Campanha Nacional de hanseníase em escolares no município de Jardinópolis nos anos de 2016 e 2018 com o encontrado nas demais ações de busca ativa em Jardinópolis nos anos de 2015 a 2019.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- a) Comparar o número de casos novos encontrados na Campanha Nacional de Hanseníase com a aplicação da ficha de auto imagem em menores de 15 anos com o número de casos novos em crianças nas ações de busca ativa aplicadas à população geral.
- b) Descrever a soroprevalência do anti-PGL-I em escolares como definidor de áreas de maior risco para hanseníase pelo mapeamento (georreferenciamento) na campanha de 2018.
- c) Correlacionar a proximidade das crianças com anti-PGL-I positivo com os casos diagnosticados de hanseníase no município de Jardinópolis.

MATERIAIS E MÉTODOS

AÇÕES DE BUSCA ATIVA EM JARDINÓPOLIS 2015-2019

De julho a dezembro de 2015, durante 24 plantões médicos (média de 50 atendimentos/plantão) realizados no pronto socorro de Jardinópolis por médico dermatologista com experiência em hanseníase, foram diagnosticados, por demanda espontânea, 12 casos novos de hanseníase em 1.200 (1,0%) indivíduos avaliados clinicamente com diversas queixas clínicas, sendo 3 (25%) em menores de 15 anos. Por causa desse número alarmante de casos inicialmente identificados no pronto socorro, foi realizada uma

campanha estruturada para detectar novos casos na comunidade. Isso incluiu uma clínica móvel que ficou estacionada nos dias 24 e 25 de novembro de 2015, em uma praça central de Jardinópolis. A divulgação da campanha foi feita com um carro de propaganda sonora que percorreu bairros urbanos na semana anterior à ação. Entre 120 indivíduos avaliados na clínica móvel durante a campanha de dois dias, oito (6,4%) novos casos foram diagnosticados, todos multibacilares, sendo um (12,5%) menor de 15 anos e três comunicantes intradomiciliares da criança. Além disso, após a campanha, os profissionais de saúde locais treinados por nossa equipe avaliaram 78 contatos domiciliares desses oito novos casos diagnosticados e detectaram quatro (5,1%) novos casos de hanseníase.

Em maio de 2016, foi realizado treinamento teórico em hanseníase para agentes comunitários de saúde (ACS) e equipes da Atenção Básica. O QSH foi apresentado como uma ferramenta para detecção ativa de casos de hanseníase. Os indivíduos que relataram alguns sintomas no QSH (QSH+) e aqueles que não relataram nenhum (QSH-) foram convidados a serem avaliados clinicamente. Durante o atendimento clínico desses indivíduos, dermatologistas com experiência em hanseníase explicaram o conceito da hanseníase e realizaram exame dermatoneurológico. As equipes da Atenção Primária participaram de todas as consultas, que foram definidas como treinamentos práticos, que ocorreram numa semana de agosto de 2016, maio e agosto de 2017. Seguindo as orientações da OMS para pesquisa de implementação em Saúde, em dezembro de 2017, novo treinamento teórico foi realizado para solidificar os conceitos da hanseníase.

Todos os novos casos de hanseníase diagnosticados nas ações de busca ativa em Jardinópolis a partir de setembro de 2016 foram acompanhados pelo médico dermatologista e hansenologista. A avaliação dos casos suspeitos de hanseníase, encaminhados por profissionais treinados da atenção básica ao ambulatório de Vigilância Epidemiológica, também foi realizada pelo mesmo médico dermatologista e hansenologista no período de setembro de 2016 a novembro de 2019.

AÇÕES DE BUSCA ATIVA EM ESCOLARES (CAMPANHA NACIONAL)

No ano de 2016, as escolas selecionadas pela Secretaria Municipal de Saúde (SMS) de Jardinópolis para a realização da Campanha Nacional de Hanseníase foram a Escola Municipal de Ensino Fundamental (EMEF) Doutor Mário Lins, localizada no distrito de Jurucê e a Escola Municipal de Educação Infantil (EMEI) Professora Neila Aparecida Costacurta Gabriel, situada na Vila Paulista, ambas em regiões distantes do *cluster* identificado no ano de 2015 (BERNARDES-FILHO, 2017).

No ano de 2018, a SMS escolheu a EMEF Naide de Paula Machado, também localizada na Vila Paulista, também distante do *cluster* identificado no ano de 2016 (dados não publicados (Tese), BERNARDES-FILHO, 2021).

Como atividades pré campanha, foram realizadas reuniões com setores de interface (Vigilância Epidemiológica, Atenção Básica e Secretaria Municipal de Educação) e distribuídos materiais da campanha (cartazes, fichas de autoimagem e os formulários da campanha). As atividades durante a campanha foram:

- a) Professores das escolas distribuíram aos alunos a ficha de autoimagem.
- b) Professores das escolas recolheram a ficha de autoimagem
- c) As fichas de autoimagem foram encaminhadas para a Vigilância Epidemiológica (VE) de Jardinópolis para triagem.
- d) O médico dermatologista da VE foi avisado da realização das campanhas de 2016 e 2018 apenas após o recolhimento das fichas de autoimagem e foi-lhe solicitada a avaliação dos pré-escolares e escolares que apresentavam manchas que não fosse de nascença, conforme as recomendações do Ministério da Saúde.
- e) Em 2016, o dermatologista foi até as duas escolas e avaliou os escolares com marcação de mancha na ficha de autoimagem, história familiar de hanseníase e mesmo aqueles que devolveram a ficha em branco.
- f) Em 2018, após o recolhimento das fichas de autoimagem, o dermatologista se reuniu com a equipe da Unidade Básica de Saúde vizinha à escola e com a diretora da escola. Foi enviado um comunicado para todos os pais ou responsáveis pelos alunos da realização de uma palestra pelo médico dermatologista para informar sobre a campanha de hanseníase. Em dois momentos, manhã e tarde, foi realizada palestra explicando sobre a hanseníase e sobre a campanha. Durante a palestra, foi informado que durante a avaliação clínica dos alunos, seria coletado sangue para realização da sorologia anti-PGL-I para investigação da soroprevalência entre os alunos da escola apenas daqueles cujos pais ou responsáveis autorizassem.

CRITÉRIO DIAGNÓTICO PARA HANSENÍASE

Os escolares foram submetidos a exame clínico dermatoneurológico padronizado de acordo com as diretrizes do Ministério da Saúde. O diagnóstico de hanseníase foi feito mediante a detecção de pelo menos um dos seguintes sinais/sintomas: a) lesão(ões) e/ou área(s) da pele com alteração da sensibilidade térmica e/ou dolorosa e/ou tátil; b) espessamento do(s) nervo(s) periférico(s), associado a alterações sensoriais e/ou motoras e/ou

autônomicas; e/ou c) presença de *M. leprae*, confirmada por baciloscopia do raspado dérmico ou biópsia de pele (BERNARDES-FILHO, 2020).

EPIDEMIOLOGIA ESPACIAL

Os endereços de rua dos escolares incluídos neste estudo foram geocodificados remotamente usando BatchGeo Pro (<https://batchgeo.com>). Para produzir mapas da distribuição da titulação anti-PGL-I dos escolares avaliados na campanha de 2018, usamos o QGIS 3.10.7-A Coruña (<http://www.qgis.org>).

RESULTADOS

O número de casos novos de hanseníase em menores de 15 anos de 2015 a 2017 revelou um padrão de hiperendemia no município de Jardinópolis, seguido de um decréscimo nos anos de 2018 e 2019 (Tabela 14), conforme coeficiente de detecção em menores de 15 anos e critérios estabelecidos pelo Ministério da Saúde (Quadro 2).

Tabela 14: Série Histórica de Casos Novos Detectados de Hanseníase em Menores de 15 anos em Jardinópolis, 2014-2019.

Ano	Casos novos em < 15 anos	Coeficiente de detecção em < 15 anos
2014	0	0
2015	4	43,97
2016	7	73,06
2017	1	10,99
2018	0	0
2019	0	0

Fonte: Próprio autor

Quadro 2: Correlação do padrão de endemia com o coeficiente de detecção em menores de 15 anos.

Baixo	<0,50/100.000
Médio	0,50 a 2,49/100.000
Alto	2,50 a 4,99/100.000
Muito Alto	5,00 a 9,99/100.000
Hiperendêmico	≥ 10,00/ 100.000

Fonte: Diretrizes para vigilância, atenção e eliminação da Hanseníase como problema de saúde pública (2016).

No pronto socorro em 2015, foram diagnosticadas três crianças, cujas causas do atendimento foram: urticária, faringite e dor e formigamento no membro superior direito. O motivo de atendimento em duas crianças não tem correlação com a hanseníase; já a dor e formigamento na criança eram decorrentes de neurite do ulnar direito. A criança com urticária também apresentava uma mancha hipocrômica e alopecica de bordas mal delimitadas com áreas de hipoanestesia tátil, térmica e dolorosa, medindo cerca de 15 cm de diâmetro na perna direita. A criança com faringite apresentava manchas hipocrômicas anestésicas e com arreflexia à histamina endógena no dorso. Já a criança com dor e formigamento no membro superior direito, apresentava espessamento, dor e choque à palpação do nervo ulnar associada a área sem mancha com xerose e anestesia no antebraço e mão à direita.

No final de 2015, na campanha de busca ativa realizada com a clínica móvel no centro da cidade, uma criança e três de seus comunicantes intradomiciliares foram diagnosticados com hanseníase, dentre os 8 pacientes diagnosticados na ação. Ainda no final de 2015, dois casos de hanseníase virchowiana foram diagnosticados no PS, sendo um deles com fenômeno de Lúcio.

Nos anos de 2016 em diante, as atividades implementadas em Jardinópolis incluíram ações de busca ativa com a aplicação do Questionário de Suspeição de Hanseníase (QSH), investigação da soroprevalência do anti-PGL-I, georreferenciamento, investigação de comunicantes extra domiciliares dos casos de hanseníase virchowiana, treinamento das equipes de saúde da Atenção Básica e a realização de duas Campanhas Nacional de Hanseníase. Das 5 crianças diagnosticadas pelo QSH, todos marcaram a questão 4 (manchas na pele), dois (40%) também marcaram a questão 7 (dor nos nervos) e um (20%) a questão 2 (formigamento). Duas dessas crianças eram vizinhas do paciente com fenômeno de Lúcio (FL).

Como ação de vigilância da hanseníase, também foram avaliados dois contatos intradomiciliares e 14 contatos extradomiciliares de quatro domicílios vizinhos do paciente com FL. Três crianças foram diagnosticadas com hanseníase em 2016, duas dessas com QSH+, e no quarto ano (2019) de acompanhamento de vigilância, uma mulher foi diagnosticada com hanseníase. Em 2016, 10 contatos, intra e extradomiciliares, do paciente com FL aceitaram a coleta de sangue periférico para análise sorológica quanto ao anticorpo anti-PGL-I e 40% foram positivos.

A criança diagnosticada por demanda espontânea foi levada ao atendimento pela sua mãe que teve orientações na comunidade a partir das ações de vigilância e pelo surgimento de manchas no abdome. A partir da avaliação de comunicantes das crianças diagnosticadas com

hanseníase, 5 (12,2%) novos casos foram diagnosticados: avó materna, mãe e tia de uma criança diagnosticada na ação de busca ativa em 2015 e pai e mãe de outra criança diagnosticada com a aplicação do QSH.

Em 2016, a EMEF Dr. Mário Lins tinha 166 alunos matriculados, sendo 89 (53,6%) alunos do 1º ao 5º ano e 77 (46,4%) do 6º ao 9º ano, e a EMEI Prof. Neila tinha 143 crianças matriculadas na pré-escola. Em 2018, a EMEF Prof. Naide de Paula Machado tinha 491 alunos matriculados, sendo 134 (27,3%) pré-escolares, 337 (68,6%) alunos do 1º ao 5º ano e 20 (4,1%) alunos de educação especial.

A distribuição das crianças e adolescentes por ano matriculado e sua caracterização demográfica estão descritas nas tabelas 15 e 16. Dentre os 34 escolares avaliados, 12 (35,3%) residiam na zona rural, enquanto dos 17 pré-escolares, apenas 1 (5,9%) era proveniente da zona rural.

Tabela 15: Número de pré-escolares e escolares matriculados e avaliados após a devolutiva da ficha de autoimagem nos anos de 2016 e 2018.

Escola	Número de alunos matriculados	%	Número de alunos avaliados	%
EMEF Dr. Mário Lins	166	100	34	20,5
1º ao 5º ano do Ensino Fundamental	89	53,6	17	50
6º ao 9º ano do Ensino Fundamental	77	46,4	17	50
EMEI Prof. Neila Ap. Costacurta Gabriel				
Pré-escola	143	100	17	11,9
EMEF Prof. Naide de Paula Machado	491	100	221	45,0
Pré-escola	134	27,3	61	27,6
1º ao 5º ano do Ensino Fundamental	337	68,6	160	72,4
Educação especial	20	4,1	0	0

Fonte: Próprio autor

Tabela 16: Caracterização demográfica dos pré-escolares e escolares avaliados em 2016 e 2018.

Escola	EMEI Prof. Neila Ap. Costacurta (2016)		EMEF Dr. Mário Lins (2016)		EMEF Prof. Naide de Paula (2018)	
Idade						
Mínima	4		6		4	
Máxima	6		16		12	
Mediana	5		10		7	
Média	5,1		10,6		7,3	
Faixa etária	n	%	n	%	n	%
< 6	15	88,2	0	0	61	27,6
6 --- 10	2	11,8	12	35,3	118	53,4
10 ---15	0	0	21	61,8	42	19,0
≥ 15	0	0	1	2,9	0	0

Fonte: Próprio autor

Em 2016, 250 fichas de autoimagem foram distribuídas a 309 pré-escolares e escolares e 190 (76%) fichas foram devolvidas. Durante três dias, 51 alunos foram examinados nas suas escolas, incluindo todos os 48 (94,1%) com marcação de mancha na pele e três (5,9%) que devolveram a ficha em branco. Já em 2018, 300 fichas da campanha foram distribuídas a 491 alunos e 159 foram devolvidas. Em cinco dias consecutivos, foram avaliados 221 alunos, incluindo todos os 159 que devolveram as fichas de autoimagem e 62 alunos que não receberam a ficha da campanha. Os sinais e sintomas assinalados na ficha de autoimagem estão distribuídos na tabela 17.

Tabela 17: Número de pré-escolares e escolares classificados de acordo com os sinais e sintomas marcados na ficha de autoimagem.

Ficha de autoimagem	Campanha de 2016		Campanha de 2018	
	n	%	n	%
Número de crianças matriculadas	309		491	
Número de fichas distribuídas	250	80,9	300	61,1
Número de fichas devolvidas	190	76,0	159	53,0
Número de fichas não devolvidas	60	24,0	141	47,0
Número de escolares avaliados clinicamente	51	20,4	221	139,0
Questões da ficha de autoimagem				
Tem alguma mancha na pele?	48	94,1	44	27,7
A mancha é de nascença?	25	49,0	27	61,4
A mancha coça?	7	13,7	6	13,6
A mancha dói?	1	2,0	0	0
A mancha é dormente?	2	3,9	1	2,3
Existe ou existiu alguém com hanseníase na família?	3	5,9	7	4,4
Fichas devolvidas em branco	3	5,9	2	1,3

Fonte: Próprio autor

Em suma, o número de casos novos diagnosticados na população geral e em menores de 15 anos no município de Jardinópolis estão discriminados de acordo com a ano e as ações de busca ativa implementadas na tabela 18.

Tabela 18: Casos novos de hanseníase na população geral e em menores de 15 anos em Jardinópolis de 2015 a 2019.

Ano	Ação	População geral				Escolares	
		n de avaliados	CN	n de <15 anos avaliados	CN em <15 anos	n de avaliados	CN
2015	PS	1200	12	264*	3	-	-
	Clínica móvel	120	8	9	1	-	-
2016-2017	Busca ativa (QSH)	479	64	58	5	51**	1**
2018-2019	Encaminhamento da AB	37	11	5	0	221***	0***

Legenda: CN = casos novos; n = números; PS = Pronto Socorro

* Número estimado de menores de 15 anos atendidos no PS conforme proporcionalidade da população do município (aproximadamente 22%)

** Campanha Nacional de Hanseníase em 2016.

*** Campanha Nacional de Hanseníase em 2018.

Fonte: Próprio autor

Independente do ano, com as ações de busca ativa em Jardinópolis (pronto socorro, clínica móvel, busca ativa pelo QSH e encaminhamentos da atenção básica) o índice de casos novos (CN) detectados foi de 2,67% dentre os menores de 15 anos (9 CN/336 menores de 15 anos avaliados), enquanto dentre os escolares avaliados na Campanha Nacional o índice foi de 0,37% (1 CN/272 menores de 15 anos avaliados).

A caracterização demográfica, clínica e laboratorial das 12 crianças diagnosticadas em Jardinópolis (2015-2017) está descrita na Tabela 19.

Tabela 19: Características demográficas, clínica e laboratorial das 12 crianças menores de 15 anos diagnosticadas com hanseníase em Jardinópolis (2015-2017).

Variável	Diagnóstico		Final do tratamento
	n	%	%
Sexo			
Masculino	11	91,7	
Feminino	1	8,3	
Idade			
Mínima	6		
Máxima	14		
Média	10,3		
Mediana	10,5		

Variável	Diagnóstico		Final do tratamento	
	n	%		%
Modo de detecção				
Pronto Socorro	3	25,0		
Exame de coletividade (Carreta 2015)	1	8,3		
Exame de coletividade (QSH)	5	41,7		
Exame de coletividade (vizinho FL)	1	8,3		
Campanha Nacional de Hanseníase em escolares (2016)	1	8,3		
Demanda espontânea	1	8,3		
História familiar de hanseníase				
Número de crianças com história familiar presente para hanseníase	1	8,3		
Número de comunicantes	41	100		
Número de comunicantes avaliados	41	100		
Número de comunicantes diagnosticados com hanseníase	5	12,2		
Características clínica				
Mancha hipocrômica com alteração de sensibilidade	10	83,3		
Área sem mancha com alteração de sensibilidade	1	8,3		
Placa eritematosa com alteração de sensibilidade	1	8,3		
Arreflexia à histamina endógena	10	83,3		
Hipoidrose e/ou anidrose	8	66,7		
Nervos alterados à palpação (espessamento e/ou dor e/ou choque)	8	66,7		
BCG				
1	12	100		
Estesiometria das mãos				
Normal	8	66,7	9	75
Alterada	3	25	1	8,3
Não realizada	1	8,3	2	16,7
Estesiometria dos pés				
Normal	3	25	9	75
Alterada	8	66,7	1	8,3
Não realizada	1	8,3	2	16,7
Classificação				
MHD	12	100		
Grau de incapacidade				
0	5	41,7	10	83,3
1	7	58,3	1	8,3
2	0	0	0	0
Não avaliado	-	-	1	8,3
Anti-PGL-I				
Negativo	4	50		
Positivo	4	50		
Não realizado	4	-		

Fonte: Próprio autor

Laboratorialmente, dos 221 alunos avaliados clinicamente, foi coletada amostra de sangue de 105 (47,5%); 116 não autorizaram a coleta. Em relação aos resultados do anti-PGL-I, 17 (16,2%) foram positivos, sendo 5 (4,8%) com índice $\geq 2,0$ (Tabela 20).

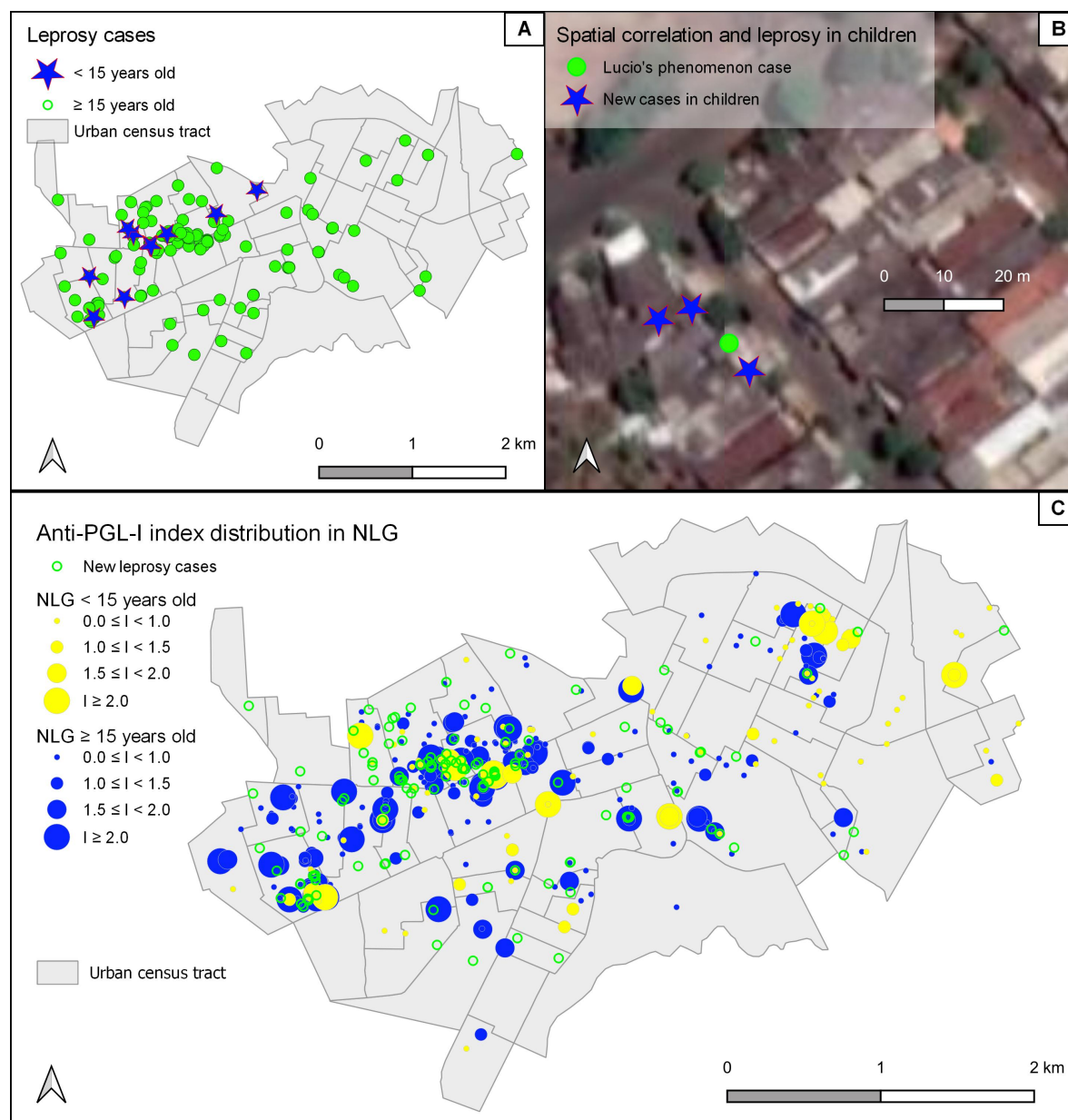
Tabela 20: Resultados da sorologia anti-PGL-I (índice de anti-PGL-I; cut off 0,295).

Elisa IgM anti-PGL-I	Escolares (n=105)	
	n	%
Anti-PGL-I < 1 (negativo)	88	83,8
Anti-PGL-I ≥ 1 (positivo)	17	16,2
1.0 --- 1.5	9	8,6
1.5 ---2.0	3	2,9
≥ 2.0	5	4,8

Fonte: Próprio autor

Em relação à epidemiologia espacial (Figura 10), no período de 2015 a 2019, houve pacientes com hanseníase em todas as regiões do município de Jardinópolis. Das 12 crianças diagnosticadas com hanseníase no período do estudo, uma não foi mapeada por residir num distrito fora da cidade. Das 11 crianças georreferenciadas, apenas 9 aparecem no mapa por sobreposição de 3 delas devido à proximidade dos pontos; destaca-se que todas estavam distribuídas especificamente na região noroeste, uma região vulnerável à hanseníase, de acordo com nosso estudo anterior (BERNARDES-FILHO, 2017). Para vigilância da hanseníase, dois contatos intradomiciliares e 14 contatos extradomiciliares de quatro residências vizinhas também foram avaliados, e três crianças foram diagnosticadas com hanseníase. Os casos de hanseníase foram encontrados em todas áreas do município, embora um *cluster* de novos casos detectados com a maior densidade esteja agrupado na região noroeste central. Os índices anti-PGL-I no grupo não hanseníase (GNH) foram demonstrados em todas as regiões, com altos índices em torno dos casos do grupo hanseníase (GH).

Figura 10: Distribuição espacial dos casos novos de hanseníase diagnosticados e sua correlação com índices anti-PGL-I no município de Jardinópolis no período de 2015 a 2019.



Legenda: (a) Distribuição espacial dos 137 casos novos de hanseníase diagnosticados no município de Jardinópolis no período de 2015 a 2019; (b) Visualização ampliada da rua com o paciente com fenômeno de Lúcio diagnosticado em dezembro de 2015 e a correlação espacial com três crianças vizinhas diagnosticadas com hanseníase no ano de 2016; (c) Distribuição e correlação espacial dos 137 casos novos de hanseníase distribuídos pelos índices anti-PGL-I de 560 indivíduos do grupo não-hanseníase no município de Jardinópolis de 2015 a 2019.

Fonte: Próprio autor

As crianças e adolescentes com dermatoses infecciosas receberam tratamento imediato e seus pais ou responsáveis foram orientados a fazer seguimento na Unidade Básica de Saúde. Sete (13,7%) alunos apresentaram lesões de pele provocadas por zoonoses em 2016 e 25 (11,3%) em 2018; a definição de cada diagnóstico foi a partir da identificação do ectoparasita

e/ou visita ao ambiente domiciliar. Todos os profissionais da atenção básica receberam treinamento e orientação quanto ao reconhecimento e tratamento das dermatozoonoses. Os escolares com pseudoacantose nigrans foram encaminhados para nutricionista devido à obesidade. O escolar diagnosticado com hanseníase dimorfa tuberculoide apresentava placa acobreada anestésica, de limites imprecisos, medindo cerca de 10 cm de diâmetro, no dorso do pé esquerdo e história familiar de hanseníase. No ano de 2018, um aluno foi encaminhado ao dentista devido à precariedade da saúde bucal e um outro ao oftalmologista por estrabismo convergente e baixa acuidade visual. Os diagnósticos realizados nas campanhas de 2016 e 2018 estão distribuídos na tabela 21.

Tabela 21: Dermatoses nos alunos da campanha de 2016.

Diagnóstico	Campanha de 2016		Campanha de 2018	
	n 51	%	n 221	%
Acne	1	2,0	0	0
Calosidades	0	0	2	0,9
Escoriações traumáticas	2	3,9	3	1,4
Cimidíase (dermatose pela picada de percevejo-de-cama)	3	5,9	3	1,4
Dermatite atópica	5	9,8	15	6,8
Esclerodermia	1	2,0	0	0
Gamasoidose (dermatose por ácaro de ave)	1	2,0	5	2,3
Hanseníase dimorfa tuberculoide	1	2,0	0	0
Hemangioma infantil	2	3,9	1	0,5
Hipomelanose de Ito	1	2,0	1	0,5
Ixodidíase (dermatose por picada de carrapato)	2	3,9	0	0
Líquen estriado	1	2,0	2	0,9
Mancha café-com-leite	6	11,8	6	2,7
Miliária rubra	1	2,0	0	0
Molusco contagioso	2	3,9	0	0
Nevo acrómico	11	21,6	16	7,2
Nevo anêmico	0	0	1	0,5
Nevo melanocítico	1	2,0	1	0,5
Nevo de Reed	0	0	1	0,5
Nevo simples	4	7,8	0	0
Pediculose	0	0	17	7,7
Pitiríase versicolor	2	3,9	6	2,7
Pseudoacantose migrans	1	2,0	1	0,5
Pulicose (dermatose por picada de pulga)	1	2,0	0	0
Sardas	1	2,0	1	0,5
Tinha do corpo	3	5,9	7	3,2
Verruga vulgar	0	0	1	0,5
Nenhuma dermatose	2	3,9	130	58,8

Fonte: Próprio autor

DISCUSSÃO

A detecção ativa é realizada por meio da busca sistemática dos contatos intradomiciliares e da coletividade e possibilita o diagnóstico e tratamento precoce da doença, minimizando sua transmissibilidade. Além da busca ativa, o Ministério da Saúde considera a educação em saúde como uma das principais atividades para a redução da carga de hanseníase no Brasil (MS, 2016).

Com o grande número de casos novos de hanseníase diagnosticados partir de 2015, Jardinópolis tornou-se um município prioritário para realização de ações do controle da doença e, por esse motivo, foi realizada a Campanha Nacional de Hanseníase nas escolas, ou seja, na população de menores de 15 anos especificamente.

O trabalho realizado em 2015 a partir de casos novos detectados no pronto socorro e na clínica móvel sinalizou que a região noroeste do município se caracterizou como um *cluster* de hanseníase (BERNARDES-FILHO, 2017), e isso reforçou a necessidade de implementação de ações de busca ativa na comunidade. Foi então realizada a campanha de busca ativa com o QSH nos anos de 2016 e 2017 com treinamento continuado dos profissionais da atenção básica até o ano de 2019.

Na definição de município prioritário, Jardinópolis foi elencado a participar da Campanha Nacional de Hanseníase nas escolas. Nesse contexto de ações de busca ativa nas escolas, por questões político-administrativas do município e em discordância com as orientações da campanha propostas pelo Ministério da Saúde, as ações que ocorreram em 2016 e 2018 foram paradoxalmente em áreas distantes da área de *cluster*.

O período de incubação da hanseníase é relativamente longo, variando de 3 a 10 anos (MAYMONE et al., 2020), tornando o diagnóstico incomum em crianças de faixa etária abaixo dos 10 anos. As ações realizadas nas escolas ocorreram numa população menor de 10 anos em 76,5%.

Na população geral com as ações de busca ativa adotadas (clínica móvel, busca ativa com aplicação do QSH, encaminhamento de casos suspeitos pelo profissionais da atenção primária treinados), a possibilidade de encontrarmos crianças com diagnóstico de hanseníase foi significativamente maior (índice de detecção de casos novos = 2,7%) enquanto na população escolar específica adotada o índice foi de 0,37%, cuja criança diagnosticada apresentava história de contato familiar com hanseníase, o que reforça a importância da avaliação de contatos como importante critério para as ações de busca ativa.

Nos pacientes com hanseníase, as alterações autonômicas geralmente precedem a diminuição da função sensitiva, a qual habitualmente precede a perda da função motora, de

modo que a detecção precoce das alterações da função nervosa tem grande importância para evitar a perda permanente e progressiva da função do nervo (CAMPOS; BECHELLI, 1946; ORSINI et al., 2008). Dentro deste contexto, a avaliação das alterações autonômicas e de sensibilidade possui um papel fundamental no diagnóstico e tratamento das lesões dos nervos periféricos. Considerando o exposto, o diagnóstico precoce da hanseníase na criança é um desafio mesmo para médicos experientes.

Apesar de nenhum caso diagnosticado pelo médico dermatologista e hansenologista na campanha de 2018, o elevado número de crianças com anti-PGL-I positivo, incluindo 4,8% com índice $\geq 2,0$, dentre os escolares sugere a presença de *M. leprae*, tanto como caso de hanseníase não diagnosticado e/ou contato com doentes sem tratamento, tornando importante o seu seguimento, além de abrir o questionamento sobre a responsabilidade do diagnóstico de hanseníase em crianças por profissionais da Atenção Básica.

Souza et al. (2013) em seu estudo de busca ativa de hanseníase envolvendo 532 estudantes do ensino fundamental de uma escola municipal localizada no município de Ananindeua, Pará, avaliaram 55 alunos que apresentavam mácula hipocrômica ou eritematosa e um (1,8%) caso de hanseníase tuberculoide foi diagnosticado em uma criança de 15 anos que tinha história familiar de hanseníase tratada.

No estudo de Blank, Freitas e Bortolini (2018), a ficha de autoimagem foi aplicada a 1263 adolescentes de 10 a 14 anos de escolas do município de Cuiabá, Mato Grosso. Seis (0,5%) escolares tinham história de hanseníase tratada, 139 (11,0%) tinham história familiar de hanseníase e 213 (16,9%) foram considerados suspeitos de ter hanseníase de acordo com a avaliação das respostas da ficha de autoimagem. Numa segunda visita à escola pela equipe da pesquisa, apenas 3 (0,2%) dos adolescentes tiveram a presença de sinais e sintomas de hanseníase confirmados clinicamente, e foram encaminhados para as unidades de saúde de referência da escola, entretanto, nenhum dos adolescentes obteve confirmação da doença.

Xavier et al. (2019) descreveram a busca ativa em 230 crianças da Vila Santo Antônio do Prata, região hiperendêmica no estado do Pará. Das 154 (66,9%) fichas de autoimagem devolvidas, 24 (15,6%) crianças foram consideradas suspeitas para hanseníase e 17 (70,8%) compareceram à Unidade Básica de Saúde para atendimento. Três (1,9%) casos novos de hanseníase foram identificados após realização de biópsia de pele.

No estudo de Maia, Silva e Silva (2020), a busca ativa de hanseníase em escolares foi realizada por dois acadêmicos do segundo ano de graduação de medicina no município de Passos, Minas Gerais. Um total de 305 (10,3%) crianças devolveram a ficha de auto imagem da Campanha Nacional de Hanseníase, tendo sido relatada história familiar de hanseníase por

31 (10,2%) crianças e 6 (2,0%) casos foram considerados suspeitos. Os casos suspeitos foram encaminhados para Estratégia de Saúde da Família e no artigo não há descrição da conclusão da investigação.

Todos esses trabalhos (SOUZA et al., 2013; BLANK; FREITAS; BORTOLINI, 2018; XAVIER et al., 2019; MAIA; SILVA; SILVA, 2020) demonstram a fragilidade das ações de busca ativa em escolares considerando a metodologia do rastreamento com a ficha de autoimagem da Campanha Nacional de Hanseníase. Também merecem destaque a falta de expertise em hanseníase daqueles que realizaram o rastreamento assim como dos profissionais da Atenção Básica que avaliam os casos suspeitos, além da definição do diagnóstico apenas após biópsia conclusiva para hanseníase, paradoxos ao que foi demonstrado nas ações de busca ativa no município de Jardinópolis, tais como valorização dos sintomas neurológicos e das provas auxiliares de sensibilidade e disautonomias na busca do diagnóstico precoce da doença (BERNARDES-FILHO, 2017; BERNARDES-FILHO, 2020).

Clinicamente, nossos resultados demonstram que as ações dentre os escolares devem ser focadas para faixa etária acima de 10 anos de idade, tendo em vista a média de idade de 10,3 anos dentre as crianças diagnosticadas com hanseníase. As manchas hipocrômicas foram os sinais mais definidores de casos, associadas principalmente aos distúrbios autonômicos, como as respostas incompletas à histamina endógena e disfunção sudoral, além das alterações detectadas à palpação dos nervos periféricos e alterações da sensibilidade dos pés à estesiometria. Embora em crianças, esses achados demonstram já um avanço do diagnóstico da hanseníase, que se confirma com a maioria das crianças com grau 1 de incapacidade funcional. Todas as crianças deste estudo apresentavam uma cicatriz de BCG. Segundo Goulart et al. (GOMES, et al.), a ausência da cicatriz de BCG implica em um risco 3,7 vezes maior de ocorrência de hanseníase do que quando a cicatriz se faz presente.

Por outro lado, cabe ressaltar a importância dos diagnósticos em crianças e a consequente avaliação de seus contatos, pois o diagnóstico de hanseníase foi definido em 12,2% dos adultos avaliados. A única criança diagnosticada com hanseníase na campanha nacional nas escolas apresentava também história familiar de hanseníase, além da mancha marcada na ficha de autoimagem.

Embora os casos diagnosticados em menores de 15 anos tenham sido todos na região noroeste, uma área vulnerável à hanseníase conforme nosso estudo anterior (BERNARDES-FILHO, 2017), foi demonstrado que o coeficiente de detecção de novos casos nesta área foi semelhante a outras regiões do município, confirmando que a comunidade tem o mesmo risco de adoecimento para hanseníase (dados não publicados (Tese), BERNARDES-FILHO, 2021).

A presença de crianças com índice anti-PGL-I ≥ 2 indica a presença de transmissibilidade ativa da hanseníase em outras áreas do município, que é confirmado com sua correlação espacial com os casos diagnosticados no período do estudo. O diagnóstico de hanseníase em três crianças vizinhas ao paciente com fenômeno de Lúcio mostra que a presença de um caso de fenômeno de Lúcio também pode ser considerada um indicador de alta endemicidade de uma região (BERNARDES-FILHO, 2017).

O elevado número de escolares com sorologia anti-PGL-I positiva evidencia exposição precoce de jovens, decorrente da não detecção e tratamento oportuno de casos bacilíferos adultos que mantém a cadeia de transmissão nas comunidades. Isso demonstra o real risco de transmissão da hanseníase na comunidade e a importância da implementação de ações de controle da hanseníase, especialmente a vigilância dos contatos. Os achados deste estudo corroboram essa informação, pois a incidência média de hanseníase em menores de 15 anos no período estudado mostrou-se hiperendêmica, demonstrando potencial de transmissão recente da endemia no município de Jardinópolis.

O anticorpo anti-PGL-I tem se mostrado como importante indicador de áreas endêmicas (BARRETO, 2014; SALGADO, 2012) e Jardinópolis em suas ações de 2015 apresentou 23,3% de positividade na clínica móvel (BERNARDES-FILHO 2017), 20,3% no CPP (BERNARDES-FILHO 2020) e 33,4% na comunidade abordada pelo QSH (dados não publicados (Tese), BERNARDES-FILHO, 2021), ou seja, uma média de 25,7% de positividade. Esse fato se torna mais significativo quando observamos que o percentual de índices $\geq 2,0$ foi respectivamente de 10,8%, 5,4% e 9,2% dentre as ações mencionadas, uma média percentual de 8,5. Dentre os escolares (menores de 15 anos), a positividade foi de 16,2%, sendo que 4,8% dos avaliados apresentavam índice anti-PGL-I $\geq 2,0$, números significativamente elevados para a faixa etária e para o Estado de São Paulo, considerado não endêmico desde 2006.

Com o tratamento antimicrobiano da hanseníase houve melhora da estesiometria de todos os pontos que estavam alterados no diagnóstico, embora uma das crianças ainda tenha mantido pontos estesiométricos alterados nas mãos e pés. Em relação ao grau de incapacidade, o número de crianças com grau 0 teve aumento de 100%, enquanto o grau 1 de incapacidade reduziu em 85,7%.

A prevalência das doenças de pele na infância sofre influência de diversos fatores como a idade, sexo, aspectos climáticos, geográficos e socioeconômicos, perfazem cerca de 30% das queixas em consultas pediátricas e representam cerca de 30% das consultas de dermatologistas (SILVA; ABAGGE, 2019). As campanhas de hanseníase na escola em

Jardinópolis permitiram o diagnóstico de diversas outras doenças de pele, com destaque para as dermatozoonoses e dermatoses infecciosas, frequentes causas de falta e baixo rendimento escolar (NESTI; GOLDBAUM, 2007).

As limitações do estudo foram a não reavaliação das crianças com anti-PGL-I positivo, bem como a não avaliação de seus comunicantes após as ações por dificuldades de gestão.

CONCLUSÃO

A distribuição geográfica dos casos novos e dos índices anti-PGL-I na população de menores de 15 anos indica alta endemicidade e transmissibilidade ativa da hanseníase em todo município.

As ações de busca ativa implementadas em Jardinópolis (clínica móvel, busca ativa com aplicação do QSH, encaminhamento de casos suspeitos pelos profissionais da atenção primária treinados) foram mais eficazes que a estratégia adotada pela Campanha Nacional de Hanseníase.

A combinação de dados clínicos, epidemiológicos, sorológicos e espaciais proporcionou um melhor entendimento da dinâmica de transmissão da doença e indicou altas taxas de transmissão infantil da hanseníase em Jardinópolis, corroborando aos achados já definidores de endemia oculta encontrados na população adulta, o que deve despertar os serviços de saúde pública do município quanto à manutenção da vigilância ativa em hanseníase nos próximos anos.

REFERÊNCIAS

BARRETO, J. G. et al. Spatial analysis spotlighting early childhood leprosy transmission in a hyperendemic municipality of the Brazilian Amazon region. **PLoS Negl Trop Dis**, v. 8, n. 2, p. e2665, Feb 2014.

BARRETO, J. G. et al. Leprosy in Children. **Curr Infect Dis Rep**, v. 19, n. 6, p. 23, 2017.

BERNARDES-FILHO, F. et al. Evidence of hidden leprosy in a supposedly low endemic area of Brazil. **Mem Inst Oswaldo Cruz**, v. 112, p. 822-828, 2017.

BERNARDES-FILHO F. et al. Leprosy in a prison population: A new active search strategy and a prospective clinical analysis. **PLoS Negl Trop Dis**, v. 14, n. 12, p. e0008917, Dec 2020.

BLANK, N. P. C.; FREITAS, B. H. B. M.; BORTOLINI, J. Active search of leprosy in schools of Cuiabá, Mato Grosso, Brazil. **Adolesc. Saude**, Rio de Janeiro, v. 15, n. 3, p. 15-26, jul/set 2018.

CAMPOS, N. S.; BECHELLI, L. M. Sintomatologia nervosa da lepra. Serviço Nacional de Lepra. Imprensa Nacional: Rio de Janeiro, 1946.

FREITAS, B. H. B. M. et al. Leprosy in individuals under the age of fifteen in priority cities, Mato Grosso, Brazil. **Rev Bras Epidemiol**, v. 21, p. e180016, 2018.

GOMES, R. R., et al. BCG vaccine and leprosy household contacts: Protective effect and probability to becoming sick during follow-up. **Vaccine**, v. 37, n. 43, p. 6510-6517, Oct 2019.

MAIA, M. A. C.; SILVA, B. A. A.; SILVA, R. C. Extensão universitária: Hanseníase na escola, em busca de um diagnóstico precoce. **Revista Brasileira de Extensão Universitária**, v. 11, n. 1, p. 25-32.

MAYMONE M. B. C. et al. Leprosy: Clinical Aspects and Diagnostic Techniques. **J Am Acad Dermatol**, pii: S0190-9622, n. 20, p. 30474-6, Mar 2020.

MS (MINISTÉRIO DA SAÚDE). Portaria Nº 2.556, de 28 de outubro de 2011. Disponível em: http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2011/prt2556_28_10_2011.html. Acesso em: 15 de Janeiro de 2021.

MS (MINISTÉRIO DA SAÚDE). Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. Diretrizes para vigilância, atenção e eliminação da Hanseníase como problema de saúde pública: manual técnico-operacional [recurso eletrônico] / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. – Brasília : Ministério da Saúde, 2016. 58 p.

MS (MINISTÉRIO DA SAÚDE). Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. Coordenação Geral de Hanseníase e Doenças em Eliminação. Informe Técnico e Operacional “V Campanha Nacional de Hanseníase, Verminoses, Tracoma e Esquistossomose”. 2017. Disponível em: <https://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2017/dezembro/22/Informe-Tecnico-e-Operacional.pdf>. Acesso em: 15 de Janeiro de 2021.

MS (MINISTÉRIO DA SAÚDE). Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Doenças de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis. Estratégia Nacional para Enfrentamento da Hanseníase 2019-2022/Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Doenças de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis – Brasília: Ministério da Saúde, 2019.

NESTI, M. M. M.; GOLDBAUM, M. Infectious diseases and daycare and preschool education. **Jornal de Pediatria**, v. 83, n. 4, p. 299-312, 2007.

OMS (ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE). Estratégia Global para Hanseníase 2016–2020. Disponível em: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/208824/9789290225201-pt.pdf>. Acesso em: 15 de Janeiro de 2021.

ORSINI, M. et al. Clinical, imunopathological, and electrophysiological studies of peripheral nerves in Hansen's disease. **Rev Neurocienc**, v. 16, n. 3, p. 220-230, 2008.

SALGADO C. G. et al. High anti-phenolic glycolipid-I IgM titers and hidden leprosy cases, Amazon region. **Emerg Infect Dis**, v. 18, n. 5, p. 889-890, May 2012.

SILVA, R. R. S.; ABAGGE, K. T. Skin disorders in childhood: Pattern of dermatoses in a Pediatric Dermatology workforce 2016. **Residência Pediátrica**, v. 9, n.3, p. 234-239, 2019.

SOUSA, B. R. M. et al. Health education and active search for cases of leprosy in a public school in Ananindeua, Pará, Brazil. **Rev Bras Med Fam Comunidade**, Rio de Janeiro, v. 8 n. 27, p. 143-149. Abr-Jun 2013.

XAVIER, M. B., et al. Diagnóstico precoce de hanseníase em crianças da vila Santo Antônio do Prata, região hiperendêmica no estado do Pará. **Revista Conexão UEPG**, v. 15, n. 1, p. 37-42, 2019.

6 CONCLUSÃO

As ações de busca ativa implementadas em Jardinópolis no período de 2015 a 2019, treinamento teórico-prático das equipes de saúde e matriciamento por médico especialista, promoveram uma mudança nos indicadores epidemiológicos e revelaram uma endemia oculta da doença no município que era oficialmente de baixa endemia desde 2006. Durante o período do estudo, Jardinópolis se tornou o município com indicadores mais endêmicos no Estado de São Paulo, como de prevalência, taxa de detecção de casos novos e de taxa de casos novos em menores que 15 anos.

As atividades realizadas no Centro de Progressão Penitenciária de Jardinópolis revelaram também uma endemia oculta dentre os indivíduos em confinamento e os dados mostraram que a aquisição da doença provavelmente ocorreu nas respectivas comunidades de origem e não dentro desta penitenciária, dado importante na busca de diminuir estigmas relacionados a essa população

O trabalho estabeleceu o Questionário de Suspeição em Hanseníase (QSH) como uma ferramenta simples e de baixo custo para educação em saúde dos profissionais e da população, tanto na comunidade quanto no sistema prisional. O QSH demonstrou a relevância dos sintomas neurológicos frente aos sinais dermatológicos no rastreamento de novos casos da doença.

Os times da atenção básica foram despertados em relação à hanseníase e passaram a pensar mais na doença, fazendo com que novos casos de hanseníase fossem diagnosticados após encaminhamentos pelos profissionais do município.

A epidemiologia espacial dos casos novos e dos índices anti-PGL-I revelou inicialmente uma área vulnerável à hanseníase na região noroeste de Jardinópolis. Com a ampliação das ações, foi demonstrado que o coeficiente de detecção de novos casos na região noroeste foi semelhante ao de outras regiões do município, confirmando que toda comunidade tem o mesmo risco de adoecimento para hanseníase, importante para evitar estigmatização da região, além de indicar à gestão do município que as ações devem ser continuadas e implementadas a todo o município.

O georreferenciamento dos casos novos e índices anti-PGL-I ≥ 2 em menores de 15 anos e sua correlação espacial com os casos diagnosticados no período do estudo revelou a presença de transmissibilidade ativa da hanseníase em todas as áreas do município.

A avaliação da sensibilidade tátil com os monofilamentos de Semmes-Weinstein estabeleceu um padrão neuropático sensitivo assimétrico e focal e demonstrou ser um

importante exame complementar no diagnóstico da hanseníase, além de reafirmar seu papel na documentação e comprovação da eficácia terapêutica da poliquimioterapia.

Enfim, o conjunto de dados elencados nessa tese demonstram a importância do conjunto de ações: treinamento das equipes de saúde da atenção básica baseado no treinamento teórico-prático relativo ao exame clínico dermatoneurológico completo, apoio do instrumento educativo QSH e sua análise das questões, do apoio laboratorial imunológico pelos índices de resultados aos anticorpo anti-PGL-I, associados ao georreferenciamento de todas áreas pelo pontos de casos novos e dados sorológicos, além de um acompanhamento matricial especializado. Todas as ações implementadas desempenham papel importante à gestão de saúde pública ao cuidado que a hanseníase merece e necessita para que possamos efetivamente quebrar de maneira concreta a cadeia de transmissão da doença e evitar incapacidade e estigma relacionados à hanseníase.

7 REFERÊNCIAS

ALVES, C. R. et al. Teaching of leprosy: current challenges. **An Bras Dermatol**, v. 89, n. 3, p. 454-459, 2014.

ALVES, C. R. et al. Evaluation of Teaching on Leprosy by Students at a Brazilian Public Medical School. **Rev Bras Educ Med**, v. 40, n. 3, p. 393-400, 2016

BARRETO, J. G. et al. Spatial analysis spotlighting early childhood leprosy transmission in a hyperendemic municipality of the Brazilian Amazon region. **PLoS Negl Trop Dis**, v. 8, n. 2, p. e2665, 2017.

BARRETO, J. G. et al. Spatial epidemiology and serologic cohorts increase the early detection of leprosy. **BMC Infect Dis**, vol. 15, p. 527, 2015

BHATIA, V N. et al. Some observations on skin smear examination. **Indian J Lepr**, v. 62, n. 3, p. 338-345, 1990.

BERNARDES-FILHO, F. et al. Evidence of hidden leprosy in a supposedly low endemic area of Brazil. **Mem Inst Oswaldo Cruz**, v. 112, p. 822-828, 2017.

BRASIL, M. T. L. R. F. et al. Anti PGL-1 serology and the risk of leprosy in a highly endemic area in the State of São Paulo, Brazil: four-year follow-up. **Rev Bras Epidemiol**, v. 6, p. 262-271, 2003.

CAMPOS, N. S.; BECHELLI, L. M. Sintomatologia nervosa da lepra. Serviço Nacional de Lepra. Imprensa Nacional: Rio de Janeiro, 1946.

CARVALHO, M.S.; SOUZA-SANTOS, R. Analysis of spatial data in public health: methods, problems, and perspectives. **Cad Saude Publica**, v. 21, n. 2, p. 361-378, 2005.

CARVALHO, V. F. et al. Cutaneous sensibility threshold in the feet of diabetic patients with pressure specified sensory device: an assessment of the neuropathy. **Rev Assoc Med Bras (1992)**, v. 55, n. 1, p. 29-34, 2009

CONGRESS OF MADRID. Technical resolutions. Classification of leprosy. VI International Congress (Madrid, 1953). **Int J Leprosy**, v. 11, p. 504-416, 1953.

COOPER, I. S. A neurologic evaluation of the cutaneous histamine reaction. **J Clin Invest**, v. 29, n. 4, p. 465-469, 1950

CRIADO, P. R.; CRIADO, R. F. J.; MARUTA, C. W.; MACHADO FILHO, C. A. Histamine, histamine receptors and antihistamines: new concepts. **An Bras Dermatol**, v. 85, n. 2, p. 195-210, 2010.

CROFT, R. P. et al. Sensitivity and specificity of methods of classification of leprosy without use of skin-smear examination. **Int J Lepr Other Mycobact Dis**, v. 66, n. 4, p. 445-450, 1998.

CROMLEY, E. K.; MCLAFFERTY, S. L. GIS and Public Health: **The Guilford Press**; 2002. 340 p.

ELLIOTT, P.; WARTENBERG, D. Spatial epidemiology: current approaches and future challenges. **Environ Health Perspect**, v. 112, n. 9, p. 998-1006, 2004.

FRADE, M. A. et al. New sonographic measures of peripheral nerves: a tool for the diagnosis of peripheral nerve involvement in leprosy. **Mem Inst Oswaldo Cruz**, v. 108, n. 3, May 2013.

FRADE, M. A. et al. Unexpectedly high leprosy seroprevalence detected using a random surveillance strategy in midwestern Brazil: A comparison of ELISA and a rapid diagnostic test. **PLoS Negl Trop Dis**, v. 11, p. e0005375, 2017.

GARBINO, J. A.; HEISE, C. O.; MARQUES, W. Assessing nerves in leprosy. **Clin Dermatol**, v. 34, n. 1, p. 51-8, 2016.

GIRI, P. A.; PHALKE, D. B.; AARIF, S. M. M. A Study of Knowledge, Attitude and Practices Regarding Leprosy Among Undergraduates and Interns of a Medical College and Hospital From Rural India. **Indian J Lepr**, v. 83, n. 2, p. 75-80, 2011

GOULART, I. M. B.; PENNA, G. O.; CUNHA, G. Immunopathology of leprosy: the complexity of the mechanisms of host immune response to *Mycobacterium leprae*. **Rev Soc Bras Med Trop**, v. 35, n. 4, p. 365-375, 2002.

GUPTE, M. D. et al. Reliability of direct skin smear microscopy in leprosy. **Indian J Lepr**, v. 60, n. 4, p. 566-571, 1988.

HAN, X. Y. et al. A new *Mycobacterium* species causing diffuse lepromatous leprosy. **Am J Clin Pathol** v. 130, n. 6, p 856-864, 2008

HUNTER, S. W.; BRENNAN, P. J. A novel phenolic glycolipid from *Mycobacterium leprae* possibly involved in immunogenicity and pathogenicity. **J Bacteriol**, v. 147, n. 3, p.728-735, 1981.

IAL (INDIAN ASSOCIATION OF LEPROLOGISTS). Clinical, histopathological and immunological features of the five type classification. **Lepr India**, v. 54, p. 22-32, 1982.

ILLIGENS, B. M.; GIBBONS, C. H. Sweat testing to evaluate autonomic function. **Clin Auton Res**, v. 19, n. 2, p. 79-87, 2009

JAIN, S. et al. High-resolution sonography: a new technique to detect nerve damage in leprosy. **PLoS Negl Trop Dis**, v. 3, n. 8, p. e498, Aug 2009.

JARDIM, M. R., et al. Clinical, electroneuromyographic and morphological studies of pure neural leprosy in a Brazilian referral centre. **Lepr Rev**, v. 75, p. 242-253, 2004.

LASTÓRIA, J. C.; MORGADO DE ABREU, M. A. M. Leprosy: a review of laboratory and therapeutic aspects - Part 2. **An Bras Dermatol**, v. 89, n. 3, p. 389-403, 2014.

LEITE, S. N.; et al. Avaliação sensitiva de hansenianos pelos monofilamentos de Semmes-Weinstein em serviço terciário de Fisioterapia. **Hansen Int**, v. 35, n. 2, p. 9-16. 2010

LEWIS, T., Vascular reactions of the skin to injury. I. Reaction to stroking; urticaria factitia. **Heart**, v. 11, p. 119, 1924.

LEWIS, T.; GRANT, R. T. Vascular reactions of the skin to injury. II. The liberation of a histaminelike substance in injured skin; the underlying cause of factitious urticaria and of wheals produced by burning; and observations upon the nervous control of certain skin reactions. **Heart**, v. 11, p. 209, 1924.

LUGÃO, H. B. et al. Ultrasonography of Leprosy Neuropathy: A Longitudinal Prospective Study. **PLoS Negl Trop Dis**, v. 10, n. 11, p. e0005111, 11 2016.

MAINTZ, L.; NOVAK, N. Histamine and histamine intolerance. **Am J Clin Nutr**, v. 85, p. 1185-1206, 2007.

MANDELA, N. Lighting your way to a better future. Planetarium. University of the Witwatersrand, Johannesburg, South Africa. 16th July 2003.

MARTINEZ, A. N. et al. Evaluation of qPCR-based assays for leprosy diagnosis directly in clinical specimens. **PLoS Negl Trop Dis**, v. 5, n. 10, p. e1354, Oct 2011.

MARTINEZ, A. N. et al. PCR-based techniques for leprosy diagnosis: from the laboratory to the clinic. **PLoS Negl Trop Dis**, v. 8, n. 4, p. e2655, Apr 2014.

MARTINOLI, C. et al. US and MR imaging of peripheral nerves in leprosy. **Skeletal Radiol**, v. 29, n. 3, p. 142-150, Mar 2000.

MASSONE, C.; BELACHEW, W. A.; SCHETTINI, A. Histopathology of the lepromatous skin biopsy. **Clin Dermatol**, v. 33, n. 1, p. 38-45, 2015.

MAYMONE, M. B. C et al. Leprosy: Clinical aspects and diagnostic techniques. **J Am Acad Dermatol**, v. 83, n. 1, p.1-14, 2020.

MENDONÇA, V. A. et al. Immunology of leprosy. **An Bras Dermatol**, v. 83, n. 4, p. 343-50, 2008.

MS (MINISTÉRIO DA SAÚDE). Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Guia de procedimentos técnicos: baciloscopia em hanseníase. p. 54, 2010. Disponível em: http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/guia_procedimentos_tecnicos_corticosteroides_hanseníase.pdf

MS (MINISTÉRIO DA SAÚDE). Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. **Diretrizes para vigilância, atenção e eliminação da Hanseníase como problema de saúde pública : manual técnico-operacional**. Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. – Brasília: Ministério da Saúde, 2016. 58 p.

MS (MINISTÉRIO DA SAÚDE). Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. Guia prático sobre a hanseníase. p. 68, 2017. Disponível em: http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/guia_pratico_hanseníase.pdf

MS (MINISTÉRIO DA SAÚDE). Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. **Leprosy Epidemiological Record 2020**. Brasília: Ministério da Saúde, 2020.

NORMAN, G.; JOSEPH, G.; RICHARD, J. Validity of the WHO operational classification and value of other clinical signs in the classification of leprosy. **Int J Lepr Other Mycobact Dis**, v. 72, n. 3, p. 278-283, 2004.

NSAGHA, D. S. et al. Elimination of leprosy as a public health problem by 2000 AD: an epidemiological perspective. **Pan Afr Med J**, v. 9, p. 4, 2011.

OMS (ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE). Geographic Information Systems (GIS). 2011. Disponível em: <http://www.who.int/lep/monitor/gis/en/index.html>. Acesso em 21 ago. 2020.

OMS (ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE). Global leprosy update, 2018: moving towards a leprosy free world. **Weekly Epidemiological Record**, Genebra, n. 94, p. 389-412, 30 ago. 2019. Disponível em: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/326775/WER9435-36-en-fr.pdf?ua=1>. Acesso em: 9 out. 2019.

OMS (ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE). Leprosy elimination, Diagnosis of leprosy. Disponível em: <https://www.who.int/lep/diagnosis/en/>. Acesso em: 13 mar. 2021.

PINHEIRO, R. O. et al. *Mycobacterium leprae*-host-cell interactions and genetic determinants in leprosy: an overview. **Future Microbiol.** v. 6, n. 2, p. 217-230, 2011.

RAPOSO, M. T.; NEMES, M. I. B. Assessment of integration of the leprosy program into primary health care in Aracaju, state of Sergipe, Brazil. **Rev Soc Bras Med Trop**, v. 45, n. 2, p. 203-208, 2012.

RIDLEY, D. S.; JOPLING, W. H. Classification of leprosy according to immunity. A five-group system. **Int J Lepr Other Mycobact Dis**, v. 34, n. 3, p. 255-273, 1966.

RODRIGUEZ J.; PLANTILLA, F. C. The Histamine test as an aid in the diagnosis of early leprosy. **Lepr Rev**, v. 3, n. 1, p. 18-22, 1932.

RUSHTON G. Public health, GIS, and spatial analytic tools. **Annu Rev Public Health**, v. 24, p. 43-56, 2003.

SANTOS, D. F. D. et al. Revisiting primary neural leprosy: Clinical, serological, molecular, and neurophysiological aspects. **PLoS Negl Trop Dis**, v. 11, n. 11, p. e0006086, Nov 2017.

SATO, K. T.; et al. One-step iodine starch method for direct visualization of sweating. **Am J Med Sci**, v. 295, n. 6, p. 528-531, 1988

SHARMA, R. et al. Isolation of *Mycobacterium lepromatosis* and Development of Molecular Diagnostic Assays to Distinguish *Mycobacterium leprae* and *M. lepromatosis*. **Clin Infect Dis**, v. 71, n. 8, p. e262-e269, 2020.

SPENCER, J. S.; BRENNAN, P. J. The role of *Mycobacterium leprae* phenolic glycolipid I (PGL-I) in serodiagnosis and in the pathogenesis of leprosy. **Lepr Rev**, v. 82, n. 4, p. 344-357, 2011.

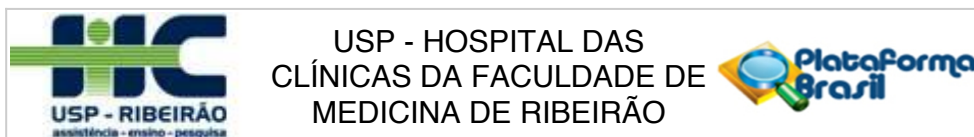
TANSER, F. C.; LE SUEUR D. The application of geographical information systems to important public health problems in Africa. **Int J Health Geogr**, v. 1, n. 1, p. 4, Dec 2002.

TRUMAN, R. W.; et al. Enumeration of *Mycobacterium leprae* using real-time PCR. **PLoS Negl Trop Dis**, v. 2, n. 11, p. e328, 2008.

VETTOM, L. S PRITZE, S. Reliability of skin smear results: experiences with quality control of skin smears in different routine services in leprosy control programmes. **Lepr Rev**, v. 60, n. 3, p. 187-196, 1989.

ANEXOS

Anexo 1 - Projeto MH-Brasil



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DA EMENDA

Título da Pesquisa: Hanseníase no Brasil: diagnóstico de novos casos, identificação de áreas críticas e treinamento de pessoal em municípios brasileiros para manutenção das estratégias de controle da doença.

Pesquisador: MARCO ANDREY CIPRIANI FRADE

Área Temática:

Versão: 3

CAAE: 38696914.4.0000.5440

Instituição Proponente: Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da USP -

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.165.032

Apresentação do Projeto:

Trata-se de EMENDA ao projeto de pesquisa conforme carta de 14/02/2017.

Objetivo da Pesquisa:

Diagnosticar casos novos de Hanseníase em municípios brasileiros; identificar áreas críticas e realizar treinamento de pessoal local para a manutenção das estratégias de controle da doença.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

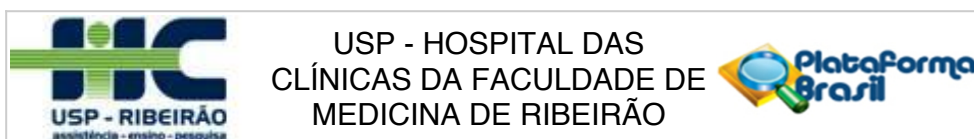
Riscos:

A coleta de sangue e raspado dérmico será realizada em ambiente seguro, com material limpo e descartável, por profissional treinado. A coleta de sangue pode provocar pequeno desconforto no momento da picada da agulha, e eventualmente hematoma no local da picada após a coleta. A coleta do raspado dérmico provoca pequena dor no local, apenas no momento da coleta, onde será realizada uma pequena incisão com lamina de bisturi.

Benefícios:

O indivíduo diagnosticado com hanseníase será encaminhado para tratamento e seus contatos serão também examinados e quando diagnosticados e encaminhados ao tratamento adequado.

Endereço: CAMPUS UNIVERSITÁRIO
Bairro: MONTE ALEGRE **CEP:** 14.048-900
UF: SP **Município:** RIBEIRAO PRETO
Telefone: (16)3602-2228 **Fax:** (16)3633-1144 **E-mail:** cep@hcrp.usp.br



Continuação do Parecer: 2.165.032

Evitando sequelas e contribuindo na quebra da transmissão. Além disso a saúde pública será beneficiada com o treinamento de profissionais da rede, para manterem a atenção a esta doença.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

EMENDA: inclusão do Questionário de Suspeição em Hanseníase no projeto de pesquisa supracitado. Este questionário é composto por 14 perguntas sobre sinais e/ou sintomas da hanseníase e sua aplicação será feita com o objetivo de ampliar o rastreo de pacientes com a hanseníase.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Todos os termos da emenda foram apresentados ao CEP.

Recomendações:

Não há.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

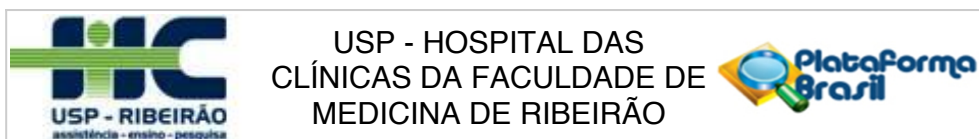
O CEP analisou e aprovou a EMENDA bem como o projeto de pesquisa versão 2. O CEP tomou ciência do relatório de andamento da pesquisa.

Considerações Finais a critério do CEP:

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_867273 E1.pdf	23/06/2017 17:32:10		Aceito
Outros	Relatorio_andamento_do_projeto.docx	23/06/2017 17:22:06	Natalia Aparecida de Paula	Aceito
Outros	Questionario_suspeicao_hanseniase.pdf	14/02/2017 16:13:51	MARCO ANDREY CIPRIANI FRADE	Aceito
Outros	Carta_emenda_CEP.pdf	14/02/2017 16:12:58	MARCO ANDREY CIPRIANI FRADE	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	PROJETO MH BRASIL Versão2 17-12-14.docx	04/01/2015 15:41:16		Aceito
Outros	Carta de correção 17-12-14.JPG	17/12/2014 18:03:49		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	PROJETO MH BRASIL Versão2 17-12-14.docx	17/12/2014 18:02:45		Aceito
Outros	TERMO_DE_CONSENTIMENTO_PARA_GUARDA_DE_MATERIAL_BIOLÓGICO.doc	16/12/2014 23:04:49		Aceito

Endereço: CAMPUS UNIVERSITÁRIO
 Bairro: MONTE ALEGRE CEP: 14.048-900
 UF: SP Município: RIBEIRAO PRETO
 Telefone: (16)3602-2228 Fax: (16)3633-1144 E-mail: cep@hcrp.usp.br



Continuação do Parecer: 2.165.032

Projeto Detalhado / Brochura Investigador	PROJETO MH BRASIL Versão2.docx	08/12/2014 00:01:16		Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE MAIORES PROJETO MH Brasil (Versão 2).pdf	08/12/2014 00:00:34		Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE MENORES PROJETO MH Brasil (versão2).pdf	08/12/2014 00:00:17		Aceito
Outros	Carta ao CEP - Correções de acordo com as Considerações.docx	07/12/2014 23:59:52		Aceito
Outros	TERMO ANUÊNCIA DAS ESCOLAS - PROJETO MH BR.pdf	07/12/2014 23:19:10		Aceito
Outros	Carta de aprovação do CEP BIORREPOSITÓRIO.pdf	30/11/2014 14:33:53		Aceito
Outros	De acordo.pdf	14/11/2014 17:13:43		Aceito
Folha de Rosto	Folha de Rosto 14-11-14.pdf	14/11/2014 17:11:23		Aceito
Outros	Orçamento.docx	11/11/2014 23:34:20		Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE MENORES PROJETO MH Brasil (1) (2).doc	11/11/2014 23:33:28		Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE MAIORES PROJETO MH Brasil.doc	11/11/2014 23:32:55		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	PROJETO MH BRASIL 20-07-14.docx	11/11/2014 23:32:36		Aceito

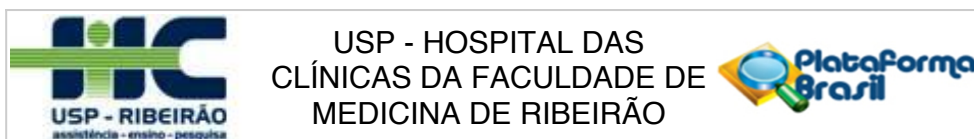
Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Endereço: CAMPUS UNIVERSITÁRIO
 Bairro: MONTE ALEGRE CEP: 14.048-900
 UF: SP Município: RIBEIRAO PRETO
 Telefone: (16)3602-2228 Fax: (16)3633-1144 E-mail: cep@hcrp.usp.br



Continuação do Parecer: 2.165.032

RIBEIRAO PRETO, 10 de Julho de 2017

Assinado por:
MARCIA GUIMARÃES VILLANOVA
(Coordenador)

Endereço: CAMPUS UNIVERSITÁRIO
Bairro: MONTE ALEGRE **CEP:** 14.048-900
UF: SP **Município:** RIBEIRAO PRETO
Telefone: (16)3602-2228 **Fax:** (16)3633-1144 **E-mail:** cep@hcrp.usp.br

Anexo 2 - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido para Maior de Idade

CENTRO COLABORADOR NACIONAL EM DERMATOLOGIA SANITÁRIA/HANSENÍASE HCFMRP-USP
TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO MAIOR DE IDADE



PROJETO (PESQUISA): "Hanseníase no Brasil: diagnóstico de novos casos, identificação de áreas críticas e treinamento de pessoal em municípios brasileiros para manutenção das estratégias de controle da doença" – AÇÃO: MUNICÍPIO _____ LOCAL:

Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto-USP (DERMATOLOGIA)

PESQUISADOR RESPONSÁVEL: Prof. Dr. Marco Andrey Cipriani Frade

CONVITE: A equipe de profissionais e pesquisadores coordenada pelo Professor Dr. Marco Andrey Cipriani Frade está realizando a pesquisa acima citada. Gostaríamos de lhe convidar a participar desta pesquisa e para isso precisamos de sua autorização.

Este estudo tem o objetivo de identificar pessoas com hanseníase nas comunidades do seu município, com a finalidade de diagnosticar a doença nas formas iniciais e tratar os doentes para evitar futuras incapacidades físicas.

As pessoas que aceitarem participar deste estudo responderão a um questionário para dados de identificação e endereço (5 minutos), serão submetidas a uma consulta médica (história clínica e exame da pele e nervos, aproximadamente 10 minutos), além de serem, submetidas à coleta de uma pequena amostra de sangue (1 colher de sopa) para dosagem de anticorpos (anti-PGL1 e LID) e/ou moléculas do DNA/RNA específicos para a hanseníase em laboratório e, quando necessário, de uma amostra da pele (biópsia sob anestesia local) e/ou raspado dérmico (corte minúsculo de lóbulos das orelhas, cotovelos e/ou joelhos para tentar achar a bactéria misturada na linfa), que serão realizadas por médicos e profissionais de saúde experientes, sempre com a finalidade de identificação da presença da bactéria (*M. leprae*) causadora da hanseníase. Todo o material biológico coletado será armazenado em Biorrepositório já aprovado pelo CEP. Caso a pessoa examinada seja diagnosticada com a doença, sua casa será visitada num horário oportuno para que os contatos (parentes) sejam também avaliados. Caso diagnosticado com hanseníase o indivíduo receberá uma guia de referência (encaminhamento) com todas informações clínicas, diagnóstico e tratamento, com a qual poderá procurar a unidade de saúde mais próxima de sua residência para início do tratamento, garantido pelo SUS. Quaisquer dúvidas que o paciente ou o médico do posto tiver podem usar o telefone abaixo para esclarecimentos devidos.

Todo o exame e coletas de sangue e/ou raspado ocorrerão no próprio domicílio (não gerando nenhum gasto aos indivíduos avaliados) e serão realizados por profissionais treinados, com material limpo e descartável. A coleta de sangue pode provocar pequeno desconforto no momento da picada da agulha, e eventualmente hematoma no local após a coleta. A coleta do raspado dérmico provoca pequena dor no local, no momento da coleta, onde será realizada uma pequena incisão com lamina de bisturi.

A participação nesta pesquisa é voluntária, todos os procedimentos realizados não terão nenhum custo para o participante, e você participa somente se quiser. Sempre que desejar serão fornecidos esclarecimentos sobre cada uma das etapas do estudo pelos contatos abaixo. A qualquer momento, você poderá recusar-se a continuar participando do estudo e, também, poderá retirar seu consentimento, sem que isso traga qualquer penalidade ou prejuízo a você. Além disso, caso se sinta vitimado por algum dano decorrente dessa pesquisa, poderá buscar ressarcimento de acordo com as leis vigentes no país. Após a assinatura da DECLARAÇÃO abaixo em duas vias de igual teor, ficando uma em sua posse, fica garantido o cumprimento do que foi informado acima, a gratuidade de todos os procedimentos e o sigilo de sua identidade e das demais informações.

DECLARAÇÃO

Tendo eu compreendido perfeitamente tudo o que me foi informado AUTORIZO A MINHA PARTICIPAÇÃO NESTA PESQUISA, assim como A GUARDA DO MATERIAL BIOLÓGICO COLETADO em biorrepositório, de forma VOLUNTÁRIA, SEM QUE PARA ISSO EU TENHA SIDO FORÇADO OU OBRIGADO.

Assinatura ou impressão dactiloscópica do participante

Nome legível do participante Maior de idade

LOCAL: _____ **DATA:** _____

Pesquisador responsável: _____ **Assinatura do pesquisador responsável:** _____

Anexo 3 - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido para Menor de Idade

CENTRO COLABORADOR NACIONAL EM DERMATOLOGIA SANITÁRIA/HANSENÍASE HCFMRP-USP TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO PARA MENOR DE IDADE



PROJETO (PESQUISA): "Hanseníase no Brasil: diagnóstico de novos casos, identificação de áreas críticas e treinamento de pessoal em municípios brasileiros para manutenção das estratégias de controle da doença" AÇÃO: MUNICÍPIO _____

LOCAL: Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto-USP (DERMATOLOGIA)

PESQUISADOR RESPONSÁVEL: Prof. Dr. Marco Andrey Cipriani Frade

CONVITE: A equipe de profissionais e pesquisadores coordenada pelo Professor Dr. Marco Andrey Cipriani Frade está realizando a pesquisa acima mencionada. Gostaríamos que seu filho(a) ou menor sob sua responsabilidade participasse desta pesquisa e para isso precisamos de sua autorização.

Este estudo tem o objetivo de identificar pessoas com hanseníase nas comunidades do seu município, com a finalidade de diagnosticar a doença nas formas iniciais e tratar os doentes para evitar futuras incapacidades físicas. As CRIANÇAS e ADOLESCENTES que participarem deste estudo responderão a um questionário para dados de identificação e endereço (5 minutos), serão submetidas a uma consulta médica (história clínica e exame da pele e nervos, aproximadamente 10 minutos), além de serem, submetidas à coleta de uma pequena amostra de sangue (1 colher de sopa) para dosagem de anticorpos (anti-PGL1 e LID) e/ou moléculas do DNA/RNA específicos para a hanseníase em laboratório e, quando necessário, de uma amostra da pele (biópsia sob anestesia local) e/ou raspado dérmico (corte minúsculo de lóbulos das orelhas, cotovelos e/ou joelhos para tentar achar a bactéria misturada na linfa), que serão realizadas por médicos e profissionais de saúde experientes, sempre com a finalidade de identificação da presença da bactéria (*M. leprae*) causadora da hanseníase.

Todo o material biológico coletado será armazenado em Biorrepositório já aprovado pelo CEP. Caso ele seja diagnosticado com a doença, sua casa será visitada num horário oportuno para que os contatos (parentes) sejam também avaliados e, se necessário, tratados. Caso diagnosticado com hanseníase ele receberá uma guia de referência (encaminhamento) com todas informações clínicas, diagnóstico e tratamento, com a qual poderá procurar a unidade de saúde mais próxima de sua residência para início do tratamento, garantido pelo SUS. Quaisquer dúvidas que o paciente, o responsável ou o médico do posto tiver podem usar o telefone abaixo para esclarecimentos devidos. Todo o exame e coletas de sangue e/ou raspado ocorrerão na própria escola ou no domicílio (não gerando nenhum gasto aos indivíduos avaliados), e serão realizados por profissionais treinados, com material limpo e descartável. A coleta de sangue pode provocar pequeno desconforto no momento da picada da agulha, e eventualmente hematoma no local após a coleta. A coleta do raspado dérmico provoca pequena dor no local, no momento da coleta, onde será realizada uma pequena incisão com lamina de bisturi. A participação nesta pesquisa é voluntária, seu filho (ou menor sobre sua responsabilidade) participa somente se ele e você quiserem. Sempre que desejar serão fornecidos esclarecimentos sobre cada uma das etapas do estudo pelos contatos abaixo. A qualquer momento, você poderá recusar-se a continuar participando do estudo e, também, poderá retirar seu consentimento, sem que isso traga qualquer penalidade ou prejuízo a você. Além disso, caso se sinta vitimado por algum dano decorrente dessa pesquisa, poderá buscar ressarcimento de acordo com as leis vigentes no país. Após a assinatura da DECLARAÇÃO abaixo em duas vias de igual teor, ficando uma em sua posse, fica garantido o cumprimento do que foi informado acima, a gratuidade de todos os procedimentos e o sigilo da identidade de seu filho (ou menor sobre sua responsabilidade) e das demais informações.

DECLARAÇÃO DOS PAIS OU RESPONSÁVEIS

Tendo eu compreendido perfeitamente tudo o que me foi informado AUTORIZO QUE MEU FILHO(A) ou MENOR sob minha responsabilidade _____ PARTICIPE COMO VOLUNTÁRIO DESTA PESQUISA, assim como AUTORIZO A GUARDA DO MATERIAL BIOLÓGICO COLETADO em biorrepositório, SEM QUE PARA ISSO EU TENHA SIDO FORÇADO OU OBRIGADO.

Assinatura ou impressão dactiloscópica d(o,a) pai/mãe ou responsável legal.

Nome legível do pai/mãe ou responsável legal.

LOCAL: _____ **DATA:** _____

Pesquisador responsável: _____ **Assinatura do pesquisador responsável:** _____

Contatos: 16-36022441 ou 16-36330236; Celular: 16-992087498

Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital das Clínicas e da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (16)3602-2228 para dúvidas éticas.

VERSÃO 2 - 01/12/2014 - Pag. 1/1

Anexo 4 - Termo de Consentimento para Guarda de Material Biológico

CENTRO COLABORADOR NACIONAL EM DERMATOLOGIA SANITÁRIA/HANSENÍASE HCFMRP-USP
TERMO DE CONSENTIMENTO PARA GUARDA DE MATERIAL BIOLÓGICO



TERMO DE CONSENTIMENTO PARA GUARDA DE MATERIAL BIOLÓGICO

Nós, Marco Andrey C. Frade e Natália Aparecida de Paula, declaramos sermos responsáveis pelo **BIORREPOSITÓRIO HANSENÍASE RIBEIRÃO PRETO** criado no Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto com o objetivo de guardar amostras de **SANGUE E RASPADO DÉRMICO**. O **sangue** é importantes para identificação de moléculas específicas da bactéria da hanseníase (anticorpos anti-PGL1 e LID) que indicam resposta de defesa do organismo à invasão da bactéria, isso pode indicar apenas que você teve contato com indivíduos doentes; e o raspado dérmico (que será coletado apenas se você for diagnosticado com hanseníase) que possibilita identificação de DNA da bactéria (parte do material genético do bacilo da hanseníase). Devido a essas possibilidades de detectar pessoas com níveis alto de anticorpos que indicam contato próximo com pessoas doentes, além da confirmação do bacilo da hanseníase nos portadores de hanseníase, nós convidamos você a participar do projeto de pesquisa: “Hanseníase no município de baixa endemicidade (Ribeirão Preto-SP): diagnóstico de novos casos, identificação de áreas críticas e treinamento de pessoal local para manutenção das estratégias de controle da doença” e doar amostras de seu sangue e, se portador de hanseníase, amostras do raspado da pele (dérmico).

Este material é coletado durante a visita da equipe do projeto a sua casa e após seu consentimento, preenchimento de questionário e consulta médica. Será feita coleta de uma pequena amostra de sangue (5mL=uma colher de chá) e, quando necessário, raspado dérmico (corte minúsculo no lóbulos das orelhas, cotovelos e/ou joelhos para tentar achar a bactéria misturada na linfa), que serão realizadas por médicos e profissionais de saúde experientes, sempre com a finalidade de identificação da presença da bactéria (*M. leprae*). Após coletado o sangue, este será armazenado em microtubo etiquetado com sua respectiva identificação (número, data), o raspado dérmico coletado em papel filtro será armazenado em papel alumínio com identificação e data até o seu processamento de extração de DNA quando será transferido para microtubo com as respectivas identificações. O raspado dérmico coletado em álcool seguirá a extração do DNA e o mesmo será armazenado em microtubos conforme descrito acima. Todos os microtubos serão acondicionados em freezer -80C e seu armazenamento é importante para manter seu material preservado até a realização dos exames que será feita em um momento no final da coleta de todos os participantes convidados.

Desta forma, gostaria de convidá-lo (a) para guardar uma amostra do seu **sangue** para separação do soro e plasma, além do seu **raspado dérmico** para fins de pesquisa e análise científica. Sua participação é voluntária, tendo liberdade de aceitar ou não que sua amostra seja guardada, sem risco de qualquer penalização ou prejuízo no atendimento que lhe for prestado. O (A) Sr. (a) também tem o direito de desistir a qualquer momento.

Nós nos comprometemos a identificar as amostras e os dados coletados de modo que garanta o seu sigilo e a sua confidencialidade, para isso a sua amostra de sangue e raspado dérmico serão identificadas por meio de número e data.

O (a) senhor (a) nos passará todos os dados de como posso lhe encontrar e garanto fornecer as informações de seu interesse, além de receber eventuais benefícios provenientes do estudo com seu material biológico.

Certificado de Consentimento

Eu, _____, RG: _____, morador na rua _____, nº _____, bairro _____, cidade _____, telefone _____ abaixo assinado, tendo recebido as informações acima, aceito que minha amostra de sangue e raspado dérmico seja armazenada no Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto, sob a responsabilidade de Marco Andrey C. Frade e Natália Aparecida de Paula, para fins de pesquisa e análise científica.

Autorizo ainda o descarte do material armazenado assim que os resultados necessários para conclusão do projeto “Hanseníase no município de baixa endemicidade (Ribeirão Preto-SP): diagnóstico de novos casos, identificação de áreas críticas e treinamento de pessoal local para manutenção das estratégias de controle da doença” sejam obtidos e minhas amostras biológicas não forem mais necessárias para este projeto.

Nome do doador: _____ Assinatura: _____

Ribeirão Preto, _____ de _____ de _____

Pesquisador responsável: _____ Assinatura: _____

Telefone para contato: 16-36022441 ou 16-36330236; Celular: 16-992087498. Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital das Clínicas e da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (16)3602-2228 para dúvidas éticas.