

***Estudo de Base Populacional de Fatores
Epidemiológicos de Risco em Hanseníase.***

**CURITIBA
2008**

***Estudo de Base Populacional de Fatores
Epidemiológicos de Risco em Hanseníase.***

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde (PPGCS) do Centro de Ciências da Saúde (CCBS) da Pontifícia Universidade Católica do Paraná (PUCPR), como parte dos requisitos para a obtenção do título de Mestre em Ciências da Saúde, Área de Concentração Medicina.

Orientador: Prof. Dr. Marcelo de Távora Mira
Co-orientador: Prof.Dra. Marília Brasil Xavier

Curitiba
2008

DEDICATÓRIA

“Sou um anão, se enxerguei mais longe foi porque subi em ombro de gigantes”

Isaac Newton

**Ao meu marido Wanderley Ferre Mackert.
O meu amor é pouco para agradecer a grandiosidade que é viver com você.**

**Ao meu orientador Professor Marcelo Mira.
Pela dedicação e pelos ombros gigantes.**

AGRADECIMENTOS

- **A Deus pelo Dom da Vida**
 - **A meus pais José Oliveira e Ana Oliveira pelo amor**
 - **A meus filhos Daniel e William pela confiança**
 - **A minha avó Ana e minhas tias Socorro e Elenice pelas orações**
 - **A minhas irmãs Danielle e Patricia pela amizade**
 - **Aos amigos, pelo apoio:**
 - João Rodrigues Neto**
 - Zoraia Pastre**
 - Fernando Panissa**
 - Felipe Fernandes**
 - Flavia Prevedelo**
 - Raphaela de Paula**
 - Maria de Loudes e Waldemar Mackert**
 - Rose e Emilio Souza**
 - Adriane Silva**
 - Vilma Melo**
 - Bruno Oliveira**
 - **Aos meus colegas da PUCPR**
 - **Aos Frades Capuchinhos da Vice Província Pará Maranhão pela acolhida**
 - **A Professora Marília Xavier Brasil e Equipe UFPa**
 - **Aos Professores:**
 - Erwin Schurr**
 - Alexandre Alcais**
 - Marcia Olandoski**
 - Guilherme Vilar**
 - Marcos Eleutério**
 - **Aos hansenianos da Colônia Santo Antônio do Prata**
Que há muitos anos me acolheram e desde então fazem parte da minha história.
-

EPÍGRAFE

**Ainda que eu falasse a língua dos homens
E falasse a língua do anjos,
Sem amor eu nada seria.**

“I Coríntios 13”

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	01
1.1. Histórico.....	01
1.2. O <i>Mycobacterium leprae</i>	04
1.3. Classificação.....	05
1.4. Transmissão.....	07
1.5. Manifestação Clínica.....	08
1.5.1. Lesões neurais.....	10
1.5.2. Lesões cutâneas.....	18
1.5.3. Manifestações oculares.....	19
1.5.4. Manifestações sistêmicas.....	19
1.6. Diagnóstico.....	20
1.7. Tratamento.....	21
1.8. Epidemiologia.....	22
1.8.1. Situação Global.....	25
1.8.2. Situação no Brasil.....	26
1.8.3. Epidemiologia Descritiva Geral.....	28
2. JUSTIFICATIVA E PROPOSTA DO ESTUDO.....	24
3. OBJETIVOS.....	26
3.1. Objetivo geral.....	26
3.2. Objetivos específicos.....	26
4. POPULAÇÃO E MÉTODOS.....	27
4.1. A Colônia do Santo Antonio do Prata.....	27
4.2. Desenho do estudo e recrutamento da população.....	28
4.3. Validação dos dados clínicos.....	29
4.4. Digitalização, organização e armazenamento dos dados.....	30
4.5. Análise epidemiológica.....	31
5. RESULTADOS.....	33
5.1. Características Gerais da Colônia.....	33
5.2. Distribuição da população quanto grau de escolaridade.....	34
5.3. Distribuição da População quanto status de afetado por hanseníase.....	34
5.4. Idade média de diagnóstico da hanseníase.....	35
5.5. Distribuição da hanseníase quanto as formas clínicas.....	37
5.6. Distribuição da população segundo gênero.....	37
5.7. Curva de Kaplan-Meier de acordo com o gênero.....	38
5.8. Distribuição da hanseníase segundo a etnia.....	38
5.9. Distribuição da hanseníase segundo o grau de escolaridade.....	40
5.10. Distribuição da hanseníase segundo o estado civil.....	40
5.11. Distribuição da hanseníase segundo tabagismo e ingestão de bebida alcoólica.....	41
5.12. Efeito do local de nascimento.....	41
5.13. Distribuição da população quanto ao local de nascimento.....	43

5.14.	Distribuição da hanseníase de acordo com o local de nascimento.....	43
5.15.	Distribuição da doença entre gêneros de acordo com o local de nascimento.....	45
5.16.	Efeito do local de nascimento sobre a idade de diagnóstico da hanseníase nos indivíduos afetados	46
6.	DISCUSSÃO.....	49
7.	CONCLUSÃO.....	59
8.	BIBLIOGRAFIA.....	60
9.	ANEXOS.....	67
1.	Anexo 1 - Lista de leprosários históricos.....	67
2.	Anexo 2 – Descrição das expedições.....	73
3.	Anexo 3 - Parecer aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa.....	77
4.	Anexo 4 - Termo de Consentimento Livre Esclarecido.....	80
5.	Anexo 5 - Termo de Consentimento Livre Esclarecido-Pais.....	84
6.	Anexo 6 - Instrumento de coleta de dados.....	88
7.	Anexo 6 - Guia de referência para preenchimento do instrumento de coleta de dados.....	90

LISTA DE ABREVIATURAS

TT	Tuberculóide polar
Ts	Tuberculóide secundário
BT	Borderline tuberculóide
BB	Borderline boderline
BL	Borderline lepromatoso
LLs	Lepromatoso subpolar
LL	Lepromatoso polar
BAAR	Bacilo álcool ácido resistente
PQT	Poliquimioterapia
OMS	Organização mundial de saúde
TDR	Tropical disease reseach branch
OD	Odds ratio
UFPA	Universidade Federal do Pará
PUC	Pontifícia Universidade Católica
TCLE	Termo de Consentimento Livre Esclarecido
CEP	Comitê de Ética e Pesquisa
CONEP	Comissão Nacional de Ética e Pesquisa
SINAN	Sistema Nacional de Agravos e Notificação
MHI	Mal de Hansen Intermediária
MHT	Mal de Hansen Tuberculóide
MHD	Mal de Hansen Dimorfa
MHV	Mal de Hansen Virchoviana
DNA	Acido Desoxiribonucleico
PCR	Reação em Cadeia de Polimerase

RESUMO

Introdução: Hanseníase é uma doença infecciosa crônica cujo comportamento epidemiológico vem desafiando pesquisadores e médicos ao longo de milhares de anos. Inúmeros estudos epidemiológicos em hanseníase têm sido produzidos, a maioria deles baseados em amostras populacionais. Além disso, estes estudos têm sua interpretação frequentemente limitada por fatores inerentes a estudos desta natureza, tais como eventuais desvios de recrutamento e falta de homogeneidade de variáveis sócio-econômicas, genéticas e ambientais das amostras populacionais estudadas. **Justificativa e Objetivo:** Apesar de intensos esforços, o comportamento epidemiológico da hanseníase em populações humanas, em particular no que se refere a variáveis como a proporção de indivíduos naturalmente suscetíveis e o tempo de incubação da doença, permanece amplamente desconhecido. O objetivo geral deste estudo é de descrever e analisar epidemiologicamente, através de um estudo populacional, uma comunidade de indivíduos afetados por hanseníase e seus familiares, habitantes da Colônia Santo Antônio do Prata, Pará. **População e Métodos:** Foi recrutada para este estudo a população completa da Colônia do Santo Antônio do Prata (n = 2005), ex-colônia criada em 1920 para o isolamento de pacientes portadores de hanseníase a cerca de 100 Km de Belém, Pará. Características únicas da Colônia do Prata a fazem uma oportunidade ímpar para estudos epidemiológicos em hanseníase. A totalidade dos moradores da colônia foi entrevistada seguindo uma abordagem sistemática de visitas porta-a-porta, e um amplo conjunto de informações foi coletado e validado. Estas informações foram digitalizadas em banco de dados criado especificamente par este fim, e as variáveis incluídas neste estudo foram analisadas de forma descritiva. **Resultados:** A análise da distribuição da população e da doença por domicílios revelou presença uniforme da hanseníase através de toda a comunidade, com predomínio de suas formas sistêmicas. Hanseníase mostrou distribuição não homogênea quando analisada para gênero, etnia, grau de escolaridade, estado civil, tabagismo e consumo de bebida alcoólica. A estratificação da população de acordo com a variável nascido ou não-nascido na colônia permitiu a estimativa da proporção de indivíduos naturamlemte suscetíveis à hanseníase (5,9%) e do tempo de

incubação da doença (15 anos). **Conclusão:** Estudo epidemiológico descritivo da Colônia do Prata permitiu a estimativa de parâmetros classicamente elusivos em epidemiologia de doenças infecciosas em geral, e em hanseníase em particular.

ABSTRACT

Introduction: Leprosy is a chronic infectious disease which epidemiological behavior has been a challenge to scientists and medical doctors throughout thousands of years. Several epidemiological studies in leprosy have been produced, the majority of them based on population samples. Furthermore, interpretation of these studies is often limited by common difficulties associated with studies of this nature, such as enrollment bias and lack of homogeneity of socio-economical, genetic and environmental variables. **Rationale and Objective:** Despite intense efforts, the epidemiological behavior of leprosy in human populations, in particular with respect to variables such as the proportion of naturally susceptible individuals and the incubation period of the disease, remains widely unknown. The general objective of this study is to describe and analyze epidemiologically, in a population-based design, a community of leprosy affected individuals and their relatives from the Colony of Santo Antônio do Prata, Pará. **Population and Methods:** The complete population of the Colony of Santo Antônio do Prata was included in this study. The colony was created in 1920 with the objective to isolate leprosy affected individuals at approximately 100 Km from Belém, Pará. Unique characteristics of the colony make it specially suitable for epidemiological studies in leprosy. The totality of the inhabitants of the colony was interviewed following a systematic, door-to-door strategy and a wide scope of information was collected and validated, when necessary. The information was digitalized using a database created specifically for the study, and the variables included in the study were analyzed descriptively. **Results:** The distribution of the population and the disease according to households indicate uniform presence of the disease throughout the entire colony, with higher prevalence of the systemic clinical forms. Leprosy

was not homogeneously distributed when analyzed by gender, ethnicity, educational status, civil status, smoking and consumption of alcohol. Stratification of the population by born or not-born at the colony allowed for the estimation of the proportion of naturally susceptible individuals (5,9%) and the incubation period of the disease (15 years). Conclusion: An epidemiological, descriptive study of the Prata Colony allowed for the estimation of parameters classically elusive in epidemiology of infectious diseases in general and leprosy in particular.

1. INTRODUÇÃO

1.1 Histórico

A hanseníase, conhecida desde da antiguidade por “lepra”, é uma das mais antigas doenças que acometem o ser humano. Referências à hanseníase com mais de 3000 mil anos foram encontradas em hieróglifos do período do Egito antigo (1350 A.C.). Porém, como não se tem certeza que a descrição corresponde realmente à hanseníase, este não é considerado oficialmente o registro mais antigo, e sim documentos de aproximadamente 600 A.C. encontrados na Índia, que colocam este país como o berço histórico da doença . Em contraponto, a análise detalhada do genoma do *M. leprae* isolado de diferentes regiões do planeta indicam que a doença teve início na África oriental ou oriente próximo, e se espalhou pelo globo seguindo as rotas migratórias humanas . O termo “lepra” foi usado por Hipócrates pela primeira vez para descrever doenças da pele com lesões escamosas (*leper* = escamas), entretanto essas lesões poderiam ser consequência de inúmeras outras doenças dermatológicas, pois os registros são insuficientes para se confirmar que se tratava de hanseníase. A Bíblia contém várias passagens fazendo referência à hanseníase, novamente, sem que se possa saber se se trata da efetivamente da doença: este termo foi utilizado para designar diversas doenças dermatológicas de origem e gravidade variáveis. A antiga lei israelita obrigava aos religiosos a saberem reconhecer a doença . O norueguês Gerhard Henrik Armauer Hansen demonstrou, em 1873, a existência do *Mycobacterium leprae*, ou bacilo de Hansen. Essa micobacteria foi identificada a partir de material obtido de lesões cutâneas de indivíduos acometidos pela doença .

A hanseníase foi por muito tempo uma doença incurável e mutiladora , sem tratamento eficaz até meados da década de 70, cujo controle passava pelo isolamento dos pacientes em [leprosários](#), originando assim medidas de segregação . A legislação brasileira da década de 1920 decretava o isolamento de pessoas com hanseníase. Os Decretos de no 5.156, de 1904 (Regulamento Sanitário Federal), e 10.821, de 1914 tratavam do tema. O Decreto Federal no 16.300, de 31 de dezembro de 1923, reforçou a idéia de que o isolamento de

hansenianos deveria ocorrer em localizações afastadas das grandes cidades, definidas nesta norma como estabelecimentos hospitalares. A lei do isolamento compulsório foi revogada em [1962](#), porém o retorno dos pacientes ao seu convívio social se revelou extremamente difícil em razão do estigma classicamente associado à doença, além da pobreza e isolamento social e familiar a que os pacientes, mesmo curados, estavam frequentemente submetidos .

No Brasil, sabe-se que desde o século XVIII já havia sítios apropriados para abrigar os hansenianos – no período imperial e na Primeira República, houve ações públicas que atestam a existência de medidas relativas ao tratamento da hanseníase no país . A década de 1920 foi marcada por uma grande atuação do governo federal no combate a hanseníase. Foi criado o Departamento Nacional de Saúde Pública e houve a inclusão da doença, pelos regulamentos sanitários, entre as enfermidades de notificação compulsória . Nesta época foi criada a Inspetoria de Profilaxia da Hanseníase e das Doenças Venéreas, que tinha como atividade principal a divulgação de dados epidemiológicos relativos à situação real da hanseníase no país. A ação da inspetoria nos estados da federação dava-se por meio da antiga Diretoria de Saneamento Rural, em cooperação com os governos estaduais. Após a reforma pela qual passaram os serviços de saúde pública em 1934, a inspetoria foi extinta, e suas atividades no Distrito Federal transferiram-se para a Inspetoria dos Centros de Saúde; nos estados, elas passaram para a Diretoria dos Serviços Sanitários .

Embora diversos documentos históricos, compilados por Vicente Saul Moreira dos Santos , afirmem que o combate à hanseníase no Brasil começou a ser implantado somente a partir do governo Getúlio Vargas (1930-45) e do período do ministro Gustavo Capanema (1934-45) no ministério da saúde, o maior trabalho em relação ao combate à hanseníase do governo de Getúlio Vargas foi a sua sistematização. Em abril de 1937, por ocasião da inauguração do Leprosário de Itanhenga, no Espírito Santo, o ministro Gustavo Capanema em seu discurso afirmava que o programa federal contra a hanseníase consistia na organização da pesquisa e do rastreamento, através de censo, do número e circunstância em que viviam os hansenianos em todo o país (13). Outra ação importante era a administração dos serviços, com destaque para a

importância da profilaxia e da terapêutica, sendo esta última dividida em diagnóstico, isolamento e tratamento do infectado, vigilância sanitária e condutas anti-doença. Na época, essas medidas foram denominadas de “armamento anti-leproso”, termo de grande poder estigmatizante. Na prática, estas medidas constam em parte na construção de leprosários, dispensários, preventórios e órgãos de educação sanitária das massas. A imprensa da época afirmava que o objetivo do governo Vargas era combater a hanseníase no país, e com isso debelar a doença ainda naquele mandato . Este conjunto de medidas, embora visassem o controle e eventual eliminação da doença do país, acabaram contribuindo para o fortalecimento do estigma social que historicamente acompanha a hanseníase. Na época (como ainda ocorre hoje), era considerado vergonhoso para uma família ter um hanseniano entre os parentes, pois entre a população leiga, a hanseníase continuava sendo tratada como uma praga bíblica contra a qual a única alternativa era isolar violentamente os doentes .

O Brasil, segundo Souza Araújo, teria uma prevalência, no início da década de 1930, de cinquenta mil hansenianos – curiosamente, um número muito próximo do atual. Não havia qualquer informação ou registro epidemiológico descritivo do comportamento da doença quanto a variáveis como gênero, faixa etária ou condição socioeconômica. O autor defendia o isolamento apenas dos pacientes com a forma sistêmica da hanseníase, o que corresponderia a 76% do total de doentes; ainda assim, para isso o país precisaria de um total de 43 leprosários . Documentos do Ministério da Saúde da época fazem referência sobre a escolha do local, as condições necessárias para a instalação, pareceres jurídicos e médicos sobre a situação da propriedade escolhida e discussões políticas sobre as obras, além de informações importantes sobre as doenças presentes na região e possíveis focos de endemias, valores investidos e fontes de recursos .

A manutenção dos abrigos e hospitais dos hansenianos ficou por um longo período a cargo das ordens religiosas, e por proximidade da causa, principalmente das ordens de filosofia franciscana. Desde o Império, as autoridades declaravam que não tinham como arcar sozinhas com o ônus do isolamento compulsório dos hansenianos, acionando entidades particulares para a criação e manutenção de leprosários, tipicamente em áreas afastadas

da cidade e dos centros urbanos que serviam de moradia para estes doentes. Porém, estes locais não possuíam, na sua grande maioria, estrutura suficiente para acomodar e oferecer aos doentes condições ideais de tratamento da enfermidade. Em particular, um problema dizia respeito às crianças filhas e filhos de hansenianos moradores nestes abrigos, e que, em tese, estariam sob a responsabilidade do Juizado de Órfãos: o próprio ministro Capanema determinou que a construção, manutenção e administração dos preventórios que cuidavam e recebiam as crianças filhas de hansenianos ficariam a cargo de entidades particulares, principalmente da Federação das Sociedades de Assistência aos Lázaros e Defesa contra a Hanseníase.

Com resultado desta iniciativa do governo nacional, apoiada por diversos setores da sociedade – com destaque para congregações religiosas – vários leprosários e unidades de apoio ao isolamento e tratamento dos indivíduos afetados por hanseníase foram criados em todo o Brasil. Segundo Santos (2003), em 1933, existiam diversas unidades em operação nos estados, conforme descrito no anexo1.

1.20 *Mycobacterium leprae*

Mycobacterium leprae (*M. leprae*), o agente patogênico da hanseníase, é uma micobactéria pertencente a família *Mycobacteriaceae*, ordem *Actinomycetales* e classe *Schizomycetales*. Também conhecido como bacilo de Hansen, tem a forma de bastonete linear com comprimento variando entre 1,5 a 8 μm e largura entre 0,2 a 0,4 μm . O *M. leprae* divide-se por fissão binária, possui parede celular rica em lipídeos, é gram-positiva e álcool-ácido resistente, corando-se uniformemente pelo método de Ziehl-Nielsen.

Apesar de o bacilo de Hansen ter sido o primeiro agente bacteriano associado com uma doença infecciosa humana, algumas de suas características vem constantemente desafiando os pesquisadores, dificultando em muitos aspectos avanços no entendimento da patogênese da doença. Por exemplo, o *M. leprae* é hoje o único patógeno humano que ainda não foi cultivado em meios de cultura experimentais. Patógeno intracelular obrigatório de crescimento mais lento entre as micobactérias, o *M. leprae* tem como células-alvo os macrófagos e as células de Schwann que formam a bainha de

mielina dos nervos periféricos. A destruição da mielina seria o evento primário que levaria à disfunção dos nervos, que pode ocorrer de forma dependente ou não da resposta imune do hospedeiro. Curiosamente, dados experimentais sugerem que a demielinização dos nervos periféricos pode ocorrer como consequência da ligação direta do *M. leprae* à célula de Schwann, independentemente da presença de células do sistema imune. Este achado, no entanto, deve ser considerado criticamente, já que seria esperado que pacientes com hanseníase apresentassem extensa demielinização, o que claramente não é o caso.

O sequenciamento completo do genoma do *M. leprae* revelou intensa evolução redutiva, com a perda de mais de 2000 genes desde que a espécie divergiu evolutivamente do *M. tuberculosis* – o *M. leprae* possui cerca de 1600 genes contra quase 4000 genes do *M. tuberculosis*. Esta perda maciça de genes reduziu tremendamente a capacidade metabólica do *M. leprae*, fazendo dele o parasita intracelular altamente especializado de hoje. Outro aspecto interessante relativo ao *M. leprae* revelado por análise genética é a descoberta, através da aplicação de ferramentas de genômica comparativa de isolados de *M. leprae* obtidos de diferentes países – a saber, Índia, Brasil, Etiópia, Estados Unidos, Tailândia e México – de grande homogeneidade entre as cepas, com todos os casos de hanseníase sendo causados virtualmente pelo mesmo clone. Assim, diferenças de resposta do hospedeiro à infecção pelo bacilo devem ser devido mais a variações interindividuais do hospedeiro do que do agente patogênico.

1.3 Classificação da Hanseníase

Em 1975, o Ministério da Saúde do Brasil adotou o termo "hanseníase" pelo Decreto n. 76.078, de 04/08/1975, (publicado no Diário Oficial da União - DOU, de 05/08/1975), do Governo Geisel. Gradativamente, essa nova terminologia também foi sendo aceita pelos serviços médicos, e em 29 de março de 1995, por intermédio da lei federal número 9.010, tornou-se obrigatório o uso da terminologia hanseníase em substituição ao termo "lepra" e derivados. Assim, no Brasil a tradução do termo *lepromatous* deve ser "virchowiana" e não "lepromatosa"; no entanto, a mesma proposta recomenda a

manutenção do termo *borderline* (expresso em itálico ou entre aspas) como uma sub-categoria distinta do termo “dimorfo” . Embora a tentativa de padronização da nomenclatura das formas clínicas da hanseníase no Brasil seja válida, entendemos haver risco de gerar confusão entre sistemas de classificação ou, mais grave, desvirtuando a intenção original dos autores em certos casos. Desta forma, para fins de clareza científica, optamos por utilizar neste texto a nomenclatura proposta originalmente pelos autores, mantendo os termos *borderline* e “lepromatosa” para a hanseníase originalmente classificada como *lepromatous*.

A classificação da hanseníase deve ser baseada em aspectos imunológicos, clínicos, baciloscópicos e histopatológicos, com implicações evolutivas, terapêuticas, epidemiológicas e profiláticas. Diferentes sistemas de classificação concordam em dividir a doença em formas estáveis ou polares – lepromatosa (L) e tuberculóide (T) – e formas instáveis, ditas dimorfas (D) ou *borderline* (B) . Na impossibilidade de definição clara da forma clínica da doença, por exemplo, nos seus estágios iniciais de manifestação, utiliza-se o termo “ indeterminada”.

A forma de classificação mais antiga ainda utilizada para formas clínicas da hanseníase foi proposta no VI Congresso Internacional de Leprologia de Madrid, em 1953 . Na classificação de Madrid, a hanseníase é classificada como indeterminada (I) na ausência de características clínicas que permitam a definição de uma forma em particular, ou em tuberculóide (T), *borderline* (ou dimorfa – B) e lepromatosa (L), seguindo uma escala, nesta ordem, da forma mais localizada e com poucos bacilos encontrados nas lesões de pele, à forma sistêmica, disseminada da doença, com numerosos bacilos detectáveis. A própria comissão, no entanto, admite a possibilidade de aprimoramento do sistema. De fato, mais tarde, Ridley e Jopling (1962) estabeleceram a classificação mais utilizada, ainda hoje, das formas clínicas da hanseníase para fins científicos. Esta classificação, espectral, é baseada no estudo das funções linfocitárias, na citologia do granuloma, no índice baciloscópico e no comprometimento da camada epidérmica . Na classificação de Ridley & Jopling os pacientes são classificados em tuberculóides polares (TT), tuberculóides secundários (TTs), *borderline* tuberculóides (BT), *borderline borerline* (BB),

borderline lepromatosos (BL), lepromatosos subpolares (LLs) e lepromatosos polares (LL) .

O tipo de reação imunológica apresentada pelo hospedeiro contra o *M. leprae* é extremamente importante na progressão da hanseníase e está diretamente relacionada com a forma clínica da doença. Como a bactéria sobrevive à fagocitose e multiplica-se dentro dos macrófagos e das células e Schwann, uma resposta imunológica Th1, citotóxica, revela-se mais eficiente em conter a doença. De fato, indivíduos apresentando resposta imune predominantemente Th1 tendem a formar granulomas e desenvolver a forma localizada da hanseníase. Em contraste, resposta imunológica predominantemente Th2, humoral, está associada ao desenvolvimento das formas sistêmicas da doença, sem formação de granuloma .

Mais recentemente, para fins de orientação de tratamento, a Organização Mundial de Saúde orienta o uso de classificação simplificada: pacientes paucibacilares são aqueles que possuem menos de 5 lesões de pele e índice baciloscópio menor que dois, enquanto que pacientes multibacilares possuem mais de seis lesões e índice baciloscópio maior que dois . Avalia-se o índice baciloscópio através do exame da densidade de bacilos vivos e mortos nos esfregaços de linfa de lesões cutâneas. As formas paucibacilar e multibacilar correspondem aproximadamente às formas polares tuberculóide e lepromatosa das classificações de Madrid e de Ridley & Jopling, respectivamente.

1.4 Transmissão

Embora seja amplamente aceito que a transmissão da hanseníase se dá de um ser humano afetado pelas formas multibacilares da doença para outro, a proposta carece de evidência científica formal, e o exato mecanismo de transmissão da doença permanece desconhecido. A proposta mais aceita prevê a transmissão através de secreções das vias aéreas superiores, e se deve à observação de que numerosos bacilos viáveis podem ser veiculados através da secreção nasal de indivíduos lepromatosos .

Embora várias outras rotas de transmissão tenham sido postuladas ao longo dos anos – direto de pele a pele contato com tatús e picadas de insetos

, por exemplo – nenhuma destas vias alternativas foram comprovadas até o momento.

1.5 Manifestação Clínica

Antes da descoberta do *M. leprae* em lesões de indivíduos hansenianos por Armauer Hansen em 1873, era amplamente aceito o conceito de que a doença era hereditária. Esta convicção era reforçada pela observação epidemiológica de que nem todos os indivíduos expostos à doença a contraíam – observação comum a várias outras doenças infecciosas. De fato, para hanseníase em particular, a maioria da população, ao ter contato, apresenta resistência inata ao *M. leprae* – especula-se que 5 a 10% da população seja naturalmente susceptível à infecção pelo bacilo, valores, no entanto, que carecem de demonstração científica formal. Aliás, a descrição desta proporção de indivíduos naturalmente suscetíveis a infecção é um objetivo que, por motivos éticos óbvios que impedem a realização de experimentos científicos controlados envolvendo infecção experimental em seres humanos, permanece desafiando os epidemiologistas ao longo das décadas.

Naqueles indivíduos suscetíveis à infecção, a hanseníase, além de se tratar de uma doença infecciosa transmissível capaz de provocar lesões de pele, é uma também uma patologia capaz de provocar incapacidades e deformidades relacionadas ao acometimento dos nervos periféricos quando não diagnosticada precocemente, e estes são os grandes causadores do estigma que envolve a doença. Os principais sintomas da doença *per se*, isto é, hanseníase independente da sua forma clínica, é o surgimento de manchas ou lesões de pele, elevadas, esbranquiçadas ou avermelhadas, com sensação de formigamento, queimação, ardência, ou mesmo sensação de coceira, que em seguida evolui para perda de sensibilidade local. Podem ainda ocorrer máculas, linfonodomegalias, febre, poliartralgia, edema de membros inferiores e obstrução nasal.

Pacientes com as formas TT e BT (paucibacilar) da doença apresentam lesões cutâneas, com bordas pronunciadas, únicas ou em pequeno número e assimetricamente distribuídas pelo tegumento. Apresenta-se, quando mácula, como lesão hipocrômica ou eritematosa, delimitada por micropápulas e,

quando placa, como lesão eritematosa ou acobreada, difusamente infiltrada, ou com tendência central ao aplainamento, e limites externos sempre nítidos e bem definidos. Em geral, as lesões não ultrapassam 10 cm de diâmetro, e os danos em ramos neurais se acentuam rapidamente, resultando em alterações tanto sensitivas quanto autonômicas, que evoluem para hipoestesia e anestesia, em pele de superfície seca, hipodrótica, com diminuição ou ausência de pêlos. Além da pele, o envolvimento de troncos nervosos ocorre em pequeno número, usualmente, próximo às lesões cutâneas. Os nervos preferencialmente acometidos são o cubital, mediano, radial, peroneiro comum, tibial posterior, auricular e supraorbitário. Neste grupo clínico, podemos encontrar ainda pacientes apresentando exclusivamente comprometimento neural, sem lesões cutâneas; a esta forma da doença denomina-se hanseníase tuberculóide neural pura .

Indivíduos com a forma borderline da hanseníase se caracterizam por apresentar a forma mais instável dentro do espectro. Em geral, numerosas lesões cutâneas, que tendem à distribuição simétrica, de diversos tipos e dimensões, estão presentes no mesmo paciente. Máculas, pápulas e placas, de tamanhos variados, podem mostrar desde margens bem definidas, em algumas áreas, até margens pobremente demarcadas, em outras, revelando o aspecto geográfico ou o aspecto polimórfico das lesões .

Casos BL e LL (multibacilares) apresentam a forma clínica associada a susceptibilidade aumentada à permanência e multiplicação do bacilo, resultando em disseminação da doença. De início insidioso e progressão lenta, esta forma clínica avança através dos anos, envolvendo difusamente extensas áreas do tegumento, múltiplos troncos nervosos, e inclusive outros órgãos, até que o paciente perceba seus sintomas. Inicia-se com máculas mal definidas, discretamente hipocrômicas ou eritematosas, pouco visíveis, ampla e simetricamente distribuídas sobre a superfície corpórea. A progressão da doença resulta em acentuação do eritema e infiltração, pele luzidia, com poros dilatados, tipo “casca de laranja”, e sobre estas áreas se sobrepõem pápulas, nódulos e tubérculos. Frequentemente comprometidos estão a região frontal e centromedial da face e lóbulos da orelha, caracterizando a *fácies leonina*, além de extensas áreas do tegumento; usualmente, as regiões mais quentes, como axilas, linha média do dorso, períneo e virilhas são poupadas. Nos membros,

há comprometimento das superfícies extensoras, particularmente antebraços, dorso das mãos e extremidades, tanto dos membros superiores, como dos inferiores, observando-se articulações e dígitos edemaciados. As lesões estão associadas a diminuição ou ausência de pêlos. Na face, o comprometimento na cauda da sobrancelha é denominado *madarose*. Com a evolução da doença, múltiplos troncos nervosos são comprometidos simetricamente, tornam-se, de firmes a espessados, fibrosos e endurecidos; progressivamente, sobrevêm a perda sensitiva e a motora, conseqüentemente, levando à perda da função, atrofia muscular, paralisias, deformidades e contraturas .

1.5.1 Lesões neurais

O dano aos nervos e indivíduos acometidos por hanseníase ocorre em dois modelos: no primeiro, nervos periféricos são afetados em túneis fibro-ósseos próximos da superfície da pele, em particular os nervos auricular magno, ulnar, radial cutâneo, mediano, poplíteo lateral, e o tibial posterior. Este ultimo é o mais comumente afetado, seguido pelos nervos ulnar, mediano, poplíteo lateral e facial. O acometimento destes nervos produz um espessamento com ou sem amolecimento e padrões regionais de perda sensitiva ou motora. Pequenos nervos cutâneos sensoriais e autonômos são afetados produzindo hipoestesia e anidrose nas formas BT e TT da doença, ao passo que na forma LL ocorre perda sensitiva em “luva” ou em “bota” .

No segundo modelo, a hanseníase puramente neurítica se apresenta com o envolvimento assimétrico de nervos periféricos do tronco e sem lesões cutâneas visíveis. A histologia da biópsia cutâneo-nervosa pode revelar qualquer tipo de hanseníase. Esta forma é vista mais frequentemente, mas não exclusivamente, na Índia e no Nepal, onde é responsável por 5 a 10% dos casos .

1.5.2 Lesões cutâneas

As lesões cutâneas mais comuns se apresentam na forma de máculas e placas; mais raramente, pápulas e nódulos são observados. As lesões são

hipopigmentadas na forma BT e, na forma BL, são infiltradas e com bordas elevadas. No tecido cutâneo mais claro as lesões pode se apresentar eritematosas. Na forma LL um infiltrado difuso da pele pode ocorrer com frequência. Pacientes com doença na forma TT apresentam poucas lesões hipopigmentadas com hipoestesia ao passo que aqueles com formas LL tipicamente apresentam muitas lesões, confluentes em alguns casos, sendo muitas delas sem hipoestesia. No exame físico, a inspeção do corpo inteiro em boa luminosidade é importante, pois muitas lesões podem passar indetectadas, particularmente no glúteos em casos borderline. As lesões cutâneas devem ser examinadas para hipoestesia ao leve toque, punção com agulha, sensibilidade térmica e anidrose .

1.5.3Manifestações Oculares

A cegueira decorrente da hanseníase pode ter consequências devastadoras. Em pacientes com anestesia dos pés e mãos, a dificuldade visual, devido ao grande risco de acidentes, é uma fator predisponente para aparecimento de lesões em membros. O dano ocular resulta de dois principais mecanismos: lesões neurológicas diretas e invasão bacilar direta . Um estudo de acompanhamento recente encontrou 2 a 8% dos pacientes multibacilares apresentando cegueira ao diagnóstico, e 11% dos pacientes avaliados tinham patologia ocular com potencialidade para cegueira (35).

1.5.4Manifestações sistêmicas

Estes padrões são vistos principalmente em pacientes com a forma LL da doença, e ocorrem devido a infiltração bacilar afetando tecidos como a mucosa nasal, ossos, e testículos. A atrofia testicular resulta de infiltração difusa da micobactéria e da orquite aguda; a conseqüente diminuição na produção de testosterona leva à azospermia e ginecomastia. O envolvimento renal e amiloidose são raramente vistos atualmente, graças ao tratamento efetivo da doença .

1.6 Diagnóstico

O diagnóstico clínico da hanseníase se baseia em exames clínicos, com ênfase na detecção de sinais e sintomas dermatológicos e neurológicos periféricos. No exame físico, busca-se pela presença de lesões de pele – que devem ser testadas para perda de sensibilidade sensorial – e o espessamento de nervos periféricos, em particular, o nervo ulnar do cotovelo e o grande auricular do pescoço .

As provas de sensibilidade cutânea, muito importantes para um diagnóstico precoce, se baseiam na detecção de diminuição da sensibilidade térmica, seguida da dolorosa e da sensibilidade tátil. A prova da histamina consiste em injetar histamina nas lesões hipocrômicas e observar a reação eritematosa que deve existir se a pele for sadia; caso haja comprometimento neurológico autônomo, não ocorre aparecimento de eritema, caracterizando reação incompleta . Hoje realizadas em formatos mais simples, as provas de sensibilidade cutânea envolvem a aplicação de tubos de ensaio com água quente e fria sobre a pele (alternativamente, éter sulfúrico pode ser utilizado, que sobre a pele sadia produz uma sensação de frio), no caso da verificação da sensibilidade térmica, por exemplo .

A pesquisa de bacilos álcool-ácido resistentes (BAAR) na linfa das lesões cultaneas é, juntamente com a biopsia da lesão seguida de análise histopatológica, o padrão ouro de diagnóstico de hanseníase. A linfa é obtida por escarificação de regiões como cotovelo e lóbulo de orelha, estendida numa lamínula e corada pelo método clássico de Ziehl-Neelsen para detecção de BAAR. Na histopatologia, o fragmento de tecido é colhido e corado por Ziehl-Neelsen ou por Wader, sendo analisadas as modificações teciduais por exame anátomo-patológico .

Mais recentemente, ferramentas de biologia molecular têm sido aplicadas, tanto no desenvolvimento de novos antígenos para testes imunológicos sorológicos e cutâneos diferenciais, quanto no desenvolvimento de provas rápidas de detecção direta do *M. leprae* em amostras biológicas, por exemplo, através da detecção de sequências específicas do genoma da bactéria por Reação em Cadeia da Polimerase (*Polymerase Chain Reaction*,

PCR) . A viabilidade de aplicação destas técnicas na rotina da investigação clínica da hanseníase ainda necessita comprovação.

1.7 Tratamento

O tratamento da hanseníase, conforme preconizado pela OMS , consiste na administração associada de dapsona (sulfona), clofazimina e rifampicina, seguindo diferentes esquemas de administração e dosagem de acordo com a forma clínica da doença. Este tratamento poliquimioterápico (PQT) é hoje globalmente uniformizado, e os medicamentos são fornecidos gratuitamente ao todos os serviços de saúde pública do planeta. O tratamento é considerado 100% eficaz na cura da doença, e embora hajam relatos de surgimento de cepas de *M. leprae* resistentes a componentes isolados do esquema PQT , não se conhece nenhum caso de resistência à PQT combinada.

Atualmente o tratamento recomendado pela OMS é:

- Hanseníase Paucibacilar: 100mg diárias de sulfona e seis doses mensais de rifampicina de 600mg em até nove meses.
- Hanseníase Multibacilar: Associação de 100mg/dia de sulfona, 50mg/dia de clofazimina + 300mg mensais de clofazimina e 600mg mensais de rifampicina em 24 doses em até 36 meses.
- Doses para crianças: uma a duas mg/kg/dia de sulfona, rifampicina 10mg/kg/mensal e clofazimina 1mg/kg/dia ou 2 mg/kg/dias alternados .

A utilização de medicamentos alternativos aos preconizados pela OMS, como as quinolonas, mostrou um clareamento bacilar satisfatório; da mesma forma, estudos relatam a eficiência dos macrolídeos associado ao tratamento padrão . Atualmente, boa parte da discussão sobre o protocolo ideal de tratamento da hanseníase está focalizada na viabilidade de utilização de tratamento de dose única para casos paucipacilares e como ação preventiva em contatos domiciliares . A eficácia e efetividade dos protocolos de tratamento de dose única ainda permanece desconhecida.

1.8 Epidemiologia

Com a introdução da dapsona no tratamento para hanseníase, em meados da década de 50, houve uma mudança no cenário mundial desta patologia, possibilitando o tratamento específico em regime ambulatorial e o fim da política de saúde pública de isolamento dos pacientes. As mudanças nas formulações das políticas de saúde e das intervenções na hanseníase culminaram com os atuais programas de controle que apresentam como eixo a detecção precoce de casos e esquemas poliquimioterápicos de duração fixa implementados na rede ambulatorial de serviços de saúde. Medidas visando a diminuição da prevalência, as propostas de eliminação da hanseníase no mundo, a implementação de tratamento ambulatorial de curta duração e a possibilidade de cura são termos incorporados no atual retrato desta patologia, substituindo o estigma do legado medieval de isolamento.

Desde 1990, houve redução importante na prevalência da hanseníase pela implementação da terapia de curta duração em larga escala, ocasionando descenso da prevalência global. Duas vertentes em pesquisa foram predominantes em hanseníase: no campo da imunologia e biologia molecular e na realização de ensaios terapêuticos e preventivos. Essas áreas do conhecimento em hanseníase tiveram suporte internacional para seu desenvolvimento científico e tecnológico no *Special Programme for Research and Training in Tropical Disease (TDR) - Tropical Disease Research Branch* da Organização Mundial de Saúde (OMS), com vistas a promover pesquisa básica e operacional direcionada para o controle de doenças infecciosas com repercussão no desenvolvimento dos países. Em uma evolução histórica, o tratamento poliquimioterápico para hanseníase, de duração fixa, recomendado pela OMS, vem sendo considerado o grande avanço para o controle e a eliminação da hanseníase em escala mundial. Porém, manutenção ou mesmo crescimento da endemia ainda é uma condição ainda encontrada em algumas regiões do planeta, crescimento este que pode estar ligado a fatores tais como diagnóstico incompleto, diagnóstico tardio, despreparo dos profissionais da área da saúde nas ações assistenciais (tratamento dos doentes, controle e acompanhamento dos comunicantes) e educativas (trabalho de grupos, palestras, visitas domiciliares) visando a prevenção da doença. Preconceito

dos profissionais da área da saúde também constituem barreira para o desenvolvimento de um programa no controle junto aos doentes e aos comunicantes . Os inquéritos populacionais para detecção ativa de casos são muito pouco utilizados em muitos países em desenvolvimento por uma alegada alta relação custo-efetividade, já que no geral identificam poucos casos, mesmo quando realizados em regiões muito endêmicas. Os atuais programas de controle de rotina baseiam-se na detecção passiva, somente via notificação de casos de doentes que buscam as unidades de referência e, em situações especiais, na vigilância dos contatos .

A prevalência ainda é considerada o mais importante indicador de acompanhamento epidemiológico desta doença. Por definição, esse indicador indica o número de pacientes registrados em tratamento específico em determinado tempo . No atual quadro brasileiro existe uma variação tendencial das curvas de acompanhamento da doença em indicarem menor número de casos acumulados (prevalência) do que de casos incidentes, configurando uma contradição conceitual do ponto de vista epidemiológico, particularmente para uma doença de evolução crônica. Neste sentido, prevalências baixas, próximas da eliminação, refletem uma prevalência induzida resultante da PQT – um artefato gerado pela definição formal de prevalência associada a um esquema de tratamento de curta duração, e não uma queda real na carga da doença resultante de declínio natural das taxas de infecção (55).

1.8.1 Situação Global

Em 1985, 122 países no mundo tinham uma taxa de prevalência de hanseníase superior a 1/10.000 habitantes, valor estabelecido como critério pela Organização Mundial da Saúde (OMS) para definir a doença como problema de saúde pública. Em 1991, o otimismo em relação ao tratamento poliquimioterápico da hanseníase, recomendado como padrão desde 1983 , levou a Organização Mundial de Saúde a divulgar a resolução WHA44.9, declarando seu compromisso com a eliminação global da hanseníase como problema de saúde pública até o ano 2000 . Tal meta seria atingida pela combinação de intensas campanhas nacionais e internacionais de busca ativa de casos de hanseníase com o tratamento poliquimioterápico destes casos,

facilitado graças ao fornecimento global gratuito dos medicamentos a todos os países endêmicos. A estratégia resultou em um aumento na detecção, seguido de queda global do número de casos da doença de 5 milhões em 1985 para 0,7 milhões em 2001 . No entanto, em 2000, 24 países ainda não haviam atingido a meta da eliminação. Em resposta, neste ano, a OMS lançou o documento intitulado *The Final Push Towards Elimination of Leprosy: Strategic Plan 2000-2005* , que reafirmava o objetivo inicial de eliminação global da hanseníase como problema de saúde pública, ajustando o prazo para alcance da meta para 2005. Embora o número de países que ainda não haviam alcançado a eliminação da hanseníase tenha reduzido de 24 em 2002 para nove no início de 2004, novamente a meta da eliminação global da doença não foi alcançada. No início de 2004 a prevalência global da doença era de 458.428 casos, e o número de casos detectados em 2003 havia sido de 514.718, a maioria concentrados na Índia e no Brasil . Finalmente, em 2005, a OMS publicou o documento *Global Strategy for Further Reducing the Leprosy Burden and Sustained Leprosy Control Activities – Plan Period 2006-2010* . Neste documento fica clara importante mudança de postura da OMS, que passa a admitir o enorme desafio de buscar a eliminação da hanseníase como problema de saúde pública, e passa a propor a implementação de programas perenes e sustentáveis, baseados na detecção precoce e tratamento dos casos, visando a manutenção do controle da doença e a redução adicional de casos . Esta nova postura está mais alinhada com a da comunidade científica internacional , que vem manifestando crescente ceticismo quanto à viabilidade de se atingir a meta da eliminação proposta pela OMS, assim como frustração com a crescente diminuição da capacidade de produção científica global em hanseníase, uma doença considerada “em vias de eliminação” por vários governos e agências de financiamento de pesquisa .

De 2005 a 2006, observou-se uma queda de 27% na detecção de novos casos globais da doença em comparação com os detectados em 2004. No começo de 2006 foram notificados 259.017 novos casos de hanseníase no planeta ; em 2007, quatro países ainda possuíam uma taxa de prevalência da doença maior que 1/10.000 habitantes, entre eles, o Brasil .

1.8.2 Situação no Brasil

Os dados mais atuais da OMS para um ano completo, relativos a 2006, colocam o Brasil entre os quatro únicos países que ainda não atingiram a meta da eliminação da hanseníase, na companhia do Nepal, República Democrática do Congo e Moçambique. O número de novos casos detectados subiu de 38.410 em 2005 para 44.436 em 2006. Ao final deste ano, a taxa de prevalência da doença no país era de 1,5. No início de 2007, um súbito aumento da prevalência da doença no Brasil, de 27.313 casos no início de 2006 para 60.567 casos no início de 2007, elevou a taxa de prevalência da hanseníase no período, de 1,5 para 3,21, colocando o país como o único do planeta com taxa de prevalência da doença superior a 2,0/10.000 habitantes .

Importante destacar que o modo de distribuição da doença em diferentes locais é heterogêneo e que as estatísticas baseadas em indicadores globais de morbidade podem esconder as variações de cada região. Esta afirmação se aplica ao Brasil: segundo o Ministério da Saúde, a região Sul é a que possui o menor número de casos novos de hanseníase (1.607/100.000 habitantes em 2007, com uma taxa de prevalência de 0,58/10.000 habitantes). As demais regiões Norte, Nordeste, Sudeste e Centro-oeste possuem respectivamente 6.230, 12.245, 6.820 e 3.688 casos novos segundos dados do Ministério da Saúde de 2007 . Os mais altos índices de prevalência no Brasil ainda estão na região amazônica, onde existem uma alta proporção de doentes menores de 15 anos de idade, o que indica aumento de transmissão e situação de hiperendemicidade. Ao contrário, o Rio Grande do Sul vem mostrando uma taxa de prevalência decrescente destes números nos últimos anos .

Chama a atenção no último boletim epidemiológico da OMS em hanseníase o dado que indica que 7.91% dos casos detectados no Brasil são pediátricos, o que coloca o país como o com maior proporção de casos em crianças nas Américas – a menor proporção de casos pediátricos de hanseníase no continente, de 0,55%, ocorre em Cuba.

Apesar de que no Brasil houve redução do grau II de incapacidade física nos pacientes hansenianos de 15,9 para 6 % com a introdução da PQT a partir de 1981, ainda assim, cerca de três mil pessoas ainda são diagnosticadas com deformidade física por hanseníase a cada ano no país, segundo dados computados até maio de 2007 pelo sistema DATASUS. Segundo a mesma

fonte, 66% dos casos diagnosticados no país são do sexo masculino, com a mediana de idade de diagnóstico entre os homens de 39 anos . Esta observação está de acordo com o detectado na maioria dos países: segundo a OMS, em 2006 as maiores proporções de mulheres entre a população de hansenianos em diferentes continentes e sub-continentes foram de 46% no Nepal, 41% no Paquistão e 40% na República Democrática Popular do Laos. Um exceção interessante ocorre em Uganda, onde 60% da população de afetados por hanseníase é composta por mulheres . Segundo dados do DATASUS, as faixas etárias mais acometidas por hanseníase no Brasil são entre 20-29 anos (19%) e 40-49 (18%). A média do coeficiente de detecção geral foi de 2,7/10.000 habitantes, e o coeficiente médio em menores de 15 anos foi de 0,7/10.000 habitantes . A média mais alta dos coeficientes de detecção por macro-regiões variou de forma importante: 6,6/10.000 habitantes na região Norte; 5,8/10.000 habitantes na região Centro-Oeste; e 3,4/10.000 habitantes na região Nordeste. O mesmo padrão se observa entre os menores de 15 anos, cujo coeficiente de detecção médio acumulado foi de 2,2/10.000 habitantes na região Norte; 1,4/10.000 habitantes na região Centro-Oeste; e 1,1/10.000 habitantes na região Nordeste. A média de casos diagnosticados em pacientes já apresentando grau de incapacidade II foi de 5,8% (2.576/47.400), situando o Brasil, no continente americano, entre a Bolívia (com 2,42%) e o Paraguai (com 10,9%) .

O Ministério da Saúde, com os dados do DATA-SUS, levantou e avaliou um grande número de variáveis entre os pacientes hansenianos na tentativa de se traçar um perfil desses pacientes portadores de hanseníase . Análise das características socioeconômicas da população brasileira de hansenianos mostra um predomínio de pessoas casadas (46,9%) e com baixo grau de escolaridade: 56% da população tem até o primeiro grau completo e 39,65% são não alfabetizados. As ocupações mais frequentemente citadas foram a de agricultor (50,1%) entre os homens, e trabalhadora do lar entre as mulheres (18,4%). A maioria (66,3%) recebia menos que um salário mínimo. Houve novamente predomínio do gênero masculino entre os afetados (62,9%), com a maioria (62,3%) dos casos diagnosticada entre 14 a 44 anos; 69,6% dos indivíduos eram da cor parda, 44% residiam em casa de barro, e mais de 70% dos pacientes utiliza fossa negra para o destino dos dejetos e lançava o lixo a

céu aberto. Incapacidade física foi observada em mais de 70% dos pacientes. Destes, quase 10% já apresentam deformidades em decorrência da doença .

1.8.3 Epidemiologia Descritiva e Analítica

São diversos os estudos de descrição epidemiológica em hanseníase, alguns deles particularmente importantes por serem estudos populacionais, e não amostrais. Um dos achados mais importantes a emergir destes estudos diz respeito aos mecanismos de transmissão da hanseníase. Já em 1962 se demonstrava que indivíduos em contato prolongado com pacientes afetados pela forma paucibacilar da doença apresentam o dobro do risco de contrair hanseníase quando comparados com a população em geral; este risco se tornava oito vezes maior quando o paciente era multibacilar . Um grande estudo populacional prospectivo (1970-1974) realizado no distrito de Karonga, norte de Malawi, acompanhou 83.500 indivíduos por cinco anos, período no qual 489 casos novos de hanseníase foram identificados – destes apenas 6% eram multibacilares. O estudo identificou as maiores taxas de incidência entre jovens adultos sem cicatriz de vacinação por BCG, valores que atingiam o pico na faixa etária de 15-19 anos para homens e 20-24 anos para mulheres, sugerindo uma idade mais precoce de diagnóstico entre homens quando comparada com mulheres. Interessante notar que taxas de incidência mostraram-se maiores entre mulheres do que homens .

Em estudo subsequente, o mesmo grupo acompanhou 80.451 indivíduos inicialmente saudáveis da mesma região de Malawi, de 1979 a 1989, e detectou o aparecimento de 331 novos casos de hanseníase nesta população durante um período de acompanhamento de 423.630 pessoas-anos. Os indivíduos em contato com os casos de hanseníase foram classificados em “contatos domiciliares” (*household contacts*) e “contatos de cômodo” (*dwelling contact*), aplicado a indivíduos que compartilhavam o mesmo quarto de dormir. Ao analisar as taxas de incidência da hanseníase nos dois grupos de contatos, evidenciou-se uma incidência aumentada da doença entre contatos quando comparados com não-contatos, e entre contatos de casos multibacilares quando comparados com contatos de casos paucibacilares. Contatos de cômodo apresentaram risco maior de contrair hanseníase quando comparados

com contatos domiciliares e com não-contatos. Interessantemente, não houve diferença no risco de contrair hanseníase quando contatos de casos históricos (diagnosticados antes de 1975), antigos (diagnosticados até pelo menos 6 meses antes do recrutamento) e novos (diagnosticados há menos de 6 meses da data de recrutamento) foram comparados. Os autores sugerem ainda que casos paucibacilares por si só podem não ser uma fonte de transmissão, mas simplesmente marcadores de que aquele domicílio teve contato com alguma fonte externa de contaminação. Quando o contato domiciliar foi considerado isoladamente o risco da contaminação a hanseníase foi consideravelmente maior, em torno de cinco vezes mais para jovens até 14 anos do que para idosos e maiores para homens do que para mulheres. Finalmente, os autores indicam que, embora o fator de contato multibacilar tenha um papel importante e determinante no risco de contaminação, somente 15% destes contatos desenvolveram a doença, o que os leva a concluir que outros fatores, tais como predisposição genética e uma interferência do meio ambiente, podem ser decisivos na definição do aparecimento da hanseníase .

Bakker (2005), em outro estudo baseado em uma pequena população de uma ilha na Indonésia (634 habitantes ao todo, 560 incluídos no estudo) hiperendêmica para hanseníase, fez uma tripla correlação entre variáveis genéticas, domiciliares e espaciais a fim de identificar aquela que melhor explicava a distribuição de casos da doença na Ilha. A população da ilha apresentava forte efeito fundador, com mais de 90% da população pertencendo ao um mesmo pedigree com alta frequência de consanguinidade e prevalência de hanseníase de 5,5%, considerada pelos autores como muito alta. Os autores assumiram que nestes grupos, por uma questão cultural local, não existia migração domiciliar. Fatores genéticos foram os que melhor explicaram a distribuição da hanseníase *per se*, enquanto que a variável espacial explicou melhor dados de soropositividade IgM ao antígeno específico de *M. leprae* PGL-1, embora ainda com importante participação de fatores genéticos. Cálculos de heritabilidade resultaram em 57% para hanseníase *per se* e 31% para soropositividade. A doença, nesta ilha, foi mais prevalente nos adultos acima de 20 anos e a soropositividade do anticorpo mais prevalente entre as crianças. Neste estudo, não houve diferença de distribuição da hanseníase entre homens e mulheres .

Tiwari e colaboradores analisaram 1911 casos de hanseníase em militares na província de Uthar Paradesch, na Índia. Destes 53,53% apresentavam a forma tuberculóide da doença, 8,74% apresentavam a forma indeterminada, 11,6% a forma boderline e 5,49% a forma lepromatosa. A idade média de diagnóstico de 88,55% dos casos ficou entre 20 e 39 anos; 47% dos indivíduos afetados moravam em áreas de alta densidade demográfica. Neste estudo, os autores não encontraram nenhuma evidência positiva de associação entre hanseníase e tabagismo, dieta e etilismo . Nesta mesma localidade, em 2007, Kireet e colaboradores reavaliaram alguns parâmetros avaliados no estudo anterior, porém em um estudo populacional expandido para além da comunidade militar. Os dados encontrados foram semelhantes aos encontrados entre os militares, porém com aumento (não significativo estatisticamente) de casos multibacilares. A média de idade de diagnóstico variou entre homens e mulheres, ficando em 31,04 e 38,7 anos, respectivamente. Novamente, a doença se mostrou mais comum entre os homens (63%) .

Johanenes e colaboradores utilizaram ferramentas de análise de regressão logística para avaliar, em desenho prospectivo, 1.037 casos *index* de hanseníase de Bangladesh, Índia, para os quais foram definidos e recrutados 21.870 contatos acompanhados de Maio de 2002 a Outubro de 2003. O objetivo era de avaliar a contribuição independente de fatores de risco adicionais ao contato próximo com um paciente hanseniano. No período de acompanhamento, 159 novos casos de hanseníase foram detectados, todos paucibacilares. Os autores identificaram a idade do contato, a forma clínica do indivíduo afetado *index* e distâncias tanto espaciais quanto genéticas como fatores de risco independentes para um contato contrair hanseníase. Contatos de idade mais avançada se mostraram sob maior risco de contrair a doença. Este risco se distribuiu de forma bimodal, com um primeiro pico entre as idades de 15-20 anos para ambos os sexos, uma queda abrupta entre 20-29 anos e nova subida, desta vez linear para os homens e formando um segundo pico entre 40-49 anos para as mulheres. As maiores *Odds Ratio (OR)* encontradas foram para relação física (3,21 para indivíduos que compartilhavam o mesmo domicílio e cozinha) e genética (2,21 para parentes de primeiro grau). A *OR* para contatos com portadores da forma multibacilar da doença foi de 1,42, e

de 1,62 para contatos de portadores de hanseníase paucibacilar apresentando de uma a cinco lesões. Vários fatores de risco adicionais foram identificados neste estudo, incluindo a relação familiar e distância física entre os pacientes e seus contatos. Percebeu que pacientes de idade avançada apresentaram um risco aumentado, com uma distribuição bimodal. Contatos de doentes com indivíduos paucibacilares e com multibacilares que tinham mais de uma lesão de hanseníase tinham um risco mais elevado do que contatos de pacientes com lesão única de hanseníase. O núcleo doméstico tinham um risco mais aumentado do que os outros contatos que vivem sob o mesmo teto e vizinhos próximos, que voltou a ter um risco mais elevado do que os vizinhos dos vizinhos. A importante co-relação genética indicou um risco aumentado quando relação biológica ligada às crianças, pais e irmãos foram avaliados juntos .

Em 2007, Chudasama e col, acompanharam uma população na Índia entre 2001 e 2004, e puderam observar que houve um declínio da prevalência da doença no período, de 1,83 para 0,84%. De 2001 a 2006 houve pequena redução da detecção de casos novos, que não foi significativa na análise. Quando se avaliou a proporção da distribuição de casos de hanseníase entre homens e mulheres, observou-se em 2001 uma razão de 54:46 que, em 2005, variou para 62:38 e, em 2006, para 58:42, respectivamente. A queda na detecção de novos casos em crianças foi de 21,5%, e a queda de casos classificados de multibacilares foi de 30,9 para 15,3% .

Estudos epidemiológicos também suportam a existência de um componente genético influenciando o controle da susceptibilidade do hospedeiro à hanseníase . Estudos em gêmeos demonstraram alta concordância para hanseníase entre gêmeos monozigóticos quando comparados com gêmeos dizigóticos. Várias análises complexas de segregação confirmaram a existência de um componente genético controlando susceptibilidade à doença . Hoje diversos genes candidatos vêm sendo investigados, com resultados promissores. Em particular, a identificação de variações genéticas compartilhadas pelos genes *PARK2* e *PACRG* localizados na região cromossômica 6q25-q27 foi o primeiro relato de clonagem de posição de genes controlando suscetibilidade a uma doença infecciosa . Em estudo subsequente, o mesmo grupo identificou, através da mesma estratégia de clonagem de posição, a variante +80 do gene *LTA* com um segundo fator de

risco genético associado a susceptibilidade à hanseníase per se em amostras populacionais de diferentes etnias .

2. JUSTIFICATIVA E PROPOSTA DO ESTUDO

Hanseníase é uma doença milenar sobre a qual inúmeros estudos epidemiológicos já foram produzidos. No entanto, a descrição de parâmetros básicos, tais como a forma de transmissão, o período de incubação e a proporção de indivíduos suscetíveis à doença continuam ainda hoje a desafiar os pesquisadores no mundo inteiro. A persistência destes desafios deve, em parte, a limitações inerentes a estudos epidemiológicos de doenças infecciosas em geral. Por exemplo, estes estudos são classicamente realizados em amostras populacionais cuja homogenização de fatores ambientais, sócio-econômicos, relativos ao patógeno e ao hospedeiro nem sempre pode ser garantida, limitando a interpretação dos resultados e a projeção dos achados sobre a população de origem da amostra estudada. Além disso, limitações éticas impedem uma investigação ideal, sob o ponto de vista experimental, de parâmetros tais como a proporção de indivíduos suscetíveis e o tempo de incubação das infecções.

Desta forma, estudo epidemiológico ideal em doenças infecciosas apresentaria as seguintes características: (i) ser um estudo populacional, e não amostral; (ii) ter como alvo uma população homogênea para variáveis ambientais, sócio-econômicas, étnicas, relativas ao patógeno e ao hospedeiro; (iii) estar a população de estudo maciça, uniforme e permanentemente exposta ao agente patogênico.

A motivação para a realização deste estudo surgiu com a identificação da População da Colônia do Santo Antônio do Prata, antiga colônia de hansenianos localizada no estado do Pará, como uma comunidade que apresenta condições históricas que a aproximam muito da população ideal descrita acima. Assim, a utilização da colônia como população de estudo, e hanseníase como modelo de infecção, teria poder ímpar de contribuir para o avanço no entendimento da epidemiologia de doenças infecciosas em geral e da hanseníase em particular. Importante, a proposta deste estudo é de aplicar ferramentas de epidemiologia e estatística descritiva em uma abordagem geradora de hipóteses, ao contrário de estudos clássicos nos quais a investigação formal de hipóteses previamente formuladas é realizada. Além disso, características particulares da Colônia podem permitir o cálculo, com

inédita precisão, de parâmetros classicamente elusivos em epidemiologia de doenças infecciosas.

3. OBJETIVOS

3.1 Objetivo geral

Este trabalho tem como objetivo descrever epidemiologicamente, através de um estudo de base populacional, uma comunidade de indivíduos afetados por hanseníase e seus familiares, habitantes da Colônia Santo Antônio do Prata, Pará.

3.2 Objetivos específicos

1. Recrutar, através da coleta de dados socioeconômicos, demográficos, educacionais e clínicos, a população completa da Colônia Santo Antônio do Prata;
2. Descrever a população da Colônia do Prata quanto à sua organização social e espacial;
3. Descrever a população da Colônia do Prata quanto às seguintes variáveis demográficas: gênero, etnia, estado civil, tabagismo, consumo de bebida alcoólica, grau de escolaridade e renda domiciliar;
4. Descrever o comportamento da hanseníase na população da Colônia do Prata quanto à sua distribuição na população, média de idade de diagnóstico, formas clínicas, gênero, etnia, grau de escolaridade, renda domiciliar, estado civil, tabagismo e consumo de bebida alcoólica;
5. Descrever o comportamento da hanseníase quanto à sua distribuição para as variáveis gênero e idade média de diagnóstico na população em estudo estratificada por local de nascimento.

4. POPULAÇÃO E MÉTODOS

4.1 A Colônia do Santo Antonio do Prata

A Colônia do Santo Antônio do Prata (Colônia do Prata) está localizada no município de Igarapé-Açú, a cerca de 100 km a leste de Belém, capital do estado do Pará, norte do Brasil. Estimativas iniciais apontavam a existência de cerca de 4000 moradores na colônia, o que permitiria uma ação de recrutamento de todos os habitantes para estudo populacional, evitado-se assim desvios de recrutamento.

A Colônia do Prata foi originalmente fundada por Frades Capuchinhos Menores em 1898, que inicialmente trabalhavam com evangelização dos índios que lá residiam. Os primeiros hansenianos foram enviados para lá de trem em 1920, saídos da Colônia do Tuncunduba, no município de Belém, para isolamento por ordem do governo da época. Desde então, a localidade ficou conhecida como Leprosário Santo Antônio do Prata, que passou a receber hansenianos do estado do Pará e Maranhão, principalmente. A história da comunidade é descrita num livro de Frei Daniel, frade franciscano, italiano, que veio para o Brasil ainda muito jovem para assumir a comunidade Santo Antônio do Prata e ficou conhecido na comunidade como padroeiro da colônia. Desde sua fundação, fluxo migratório espontâneo tem sido praticamente ausente, com a imigração sendo prevenida provavelmente pelo estigma que acompanha a hanseníase, e a emigração, por ser mais confortável para os moradores compartilhar sua condição com outros em situação semelhante. Durante todo o período de existência da colônia, os índices de incidência e prevalência de hanseníase no local têm se mantidos muito altos, conforme verificado nos registros mantidos pelo serviço de saúde local. O nível sócio-econômico dos moradores parece ser baixo e muito homogêneo, uma vez que todas as famílias recebem ajuda financeira do governo e apenas alguns poucos moradores exercem trabalho regular. A colônia conta com apenas uma igreja e duas escolas, freqüentadas por todos os moradores. Da mesma forma, são poucos os locais para compras de mantimentos e lazer, sempre localizados em torno da única praça central e separados por algumas dezenas de metros. A

comunidade é banhada por um igarapé, freqüentemente utilizados pelos moradores para banho, lavagem de roupas e lazer.

A colônia conta com uma unidade de atendimento em saúde mantida pelo governo estadual e composta de dois consultórios médicos, uma sala de dispensação de medicamentos, um consultório odontológico e um pequeno laboratório de análises clínicas, capaz de realizar testes básicos em imunologia, bioquímica, hematologia e microbiologia. A equipe de pessoal residente é composta por um técnico de enfermagem, dois técnicos de laboratório, além de seis agentes comunitários de saúde, treinados e recrutados na própria comunidade. O serviço conta com a atenção regular de uma equipe não residente do Programa de Saúde da Família, composta por médico, dentista e enfermeiro padrão, além dos agentes comunitários já citados. Todos os casos suspeitos de hanseníase são encaminhados para coleta de linfa e bacterioscopia, realizada no local. Diagnóstico de hanseníase é sempre definido após avaliação do paciente e dos exames realizados pelo médico especialista.

4.2 Desenho do estudo e recrutamento da população

Este é um estudo epidemiológico de base populacional, no qual a totalidade dos moradores da Colônia do Prata foi incluída, em um processo contínuo que envolveu quatro expedições e um total de 22 pessoas, incluindo, além da equipe da PUCPR, técnicos locais, recrutados e treinados pelo nosso grupo, e pesquisadores da Universidade Federal do Pará (UFPA) e suas equipes, com os quais parceria formal foi estabelecida durante o período. Uma descrição detalhada das quatro expedições, com datas respectivas, encontra-se disponível no anexo 02.

A estratégia de recrutamento adotada previa a visita sistemática a todos os domicílios da colônia, porta-a-porta. Para garantir a inclusão de todos os domicílios, a colônia foi dividida em seis regiões, cujos limites geográficos seguiram a definição pré-existente de seis zonas de atendimento pelos agentes de saúde comunitária da colônia. Para cada região foi designada uma equipe de entrevistadores composta pelo menos por um pesquisador da PUCPR ou da UFPA e um agente comunitário local. Estas equipes abordaram

sistematicamente cada domicílio de sua região, identificando o responsável pelo domicílio (geralmente o pai ou a mãe da família moradora), apresentando o trabalho e perguntando sobre o interesse em participar. A todos os indivíduos que aceitaram participar do estudo, foi apresentado Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) adequado, aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da PUCPR (CEP-PUCPR) segundo parecer com cópia disponível no anexo 03 , de 15 de novembro de 2004. Assim, toda a população recrutada foi composta por indivíduos adultos e plenamente competentes para ler o TCLE (anexo 04), avaliá-lo e decidir sobre a sua participação no estudo, ou por menores de idade, após autorização prévia dos pais ou seus responsáveis legais e assinatura de TCLE adequado. Após apresentação do trabalho e assinatura do TCLE pelos responsáveis competentes, dados relativos ao domicílio e seus moradores foram coletados através da aplicação de instrumento de coleta de dados criado especificamente para este fim (figura 01, anexo 05). Quando necessário, as informações eram coletadas de acordo com código impresso no verso do questionário (anexo 06). Embora um grande número de variáveis tenha sido investigado nas entrevistas, neste estudo, as seguintes foram incluídas na análise:

1. Variáveis relativas ao domicílio: (i) localização por setor da colônia;
2. Variáveis relativas ao indivíduo: (i) nome completo; (ii) gênero; (iii) data de nascimento; (iv) etnia (termo utilizado aqui em substituição a “raça”, de conotação negativa) ; (v) local de nascimento; (vi) estado civil; (vii) grau de escolaridade; (viii) consumo de bebida alcoólica e (ix) tabagismo;
3. Variáveis relativas à hanseníase: (i) status de afetado (auto-relatado) (ii) forma clínica; (iii) idade de diagnóstico.

Os dados relativos às variáveis 1.i, 2.ii, 2.iv foram definidos a partir das observações do entrevistador. As variáveis 2.i, 2.iii, 2.v a 2.ix e 3.i foram obtidas a partir de auto-relato. A confirmação do status de afetado e a coleta dos dados 3.ii e 3.iii foram realizadas conforme descrito no item 3 (“Validação dos Dados Clínicos”) a seguir. Respostas para a pergunta quanto ao consumo de bebida alcoólica (2.viii) foram computadas como “sim” e “não”, sendo “não”

o auto-relato de nunca consumir, contra “sim” para os que auto-relataram o hábito de consumir pelo menos uma dose por dia. De forma semelhante, “não” foi computado para indivíduos que relataram nunca ter fumado (2.ix), contra “sim” para aqueles que relataram o contrário.

As informações adicionais, relativas às variáveis tipo de domicílio, fonte de água, número de cômodos, relações de parentesco, local de origem e tempo de colônia (para os não nascidos na colônia), hábitos sociais, uso de drogas, co-morbidades e histórico de doença de Parkinson não foram incluídas nesta análise e serão descritas em estudo posterior.

4.3 Validação dos dados clínicos

Todos os indivíduos que auto-relataram status de afetado por hanseníase na entrevista tiveram a informação verificada através de consulta a três tipos de documentação disponíveis na colônia: (i) prontuário médico; (ii) cópia da ficha de notificação obrigatória enviada ao Sistema Nacional de Agravos e Notificação (SINAN), e (iii) livro de registro para controle de tratamento.

Ao final de cada dia, uma lista de indivíduos auto-relatados como afetados era produzida; procedia-se então a uma busca, pelo nome, destes indivíduos nas cópias das fichas de notificação compulsória enviadas ao SINAN. A localização da ficha de notificação era seguida da localização do paciente no livro de registro para controle de tratamento e o status de afetado era confirmado. Finalmente, os prontuários dos indivíduos que tinham ficha de notificação e registro no livro de controle de tratamento eram localizados e analisados cuidadosamente para a extração de dados clínico-laboratoriais. Aqueles indivíduos que tiveram seu status de afetado confirmado nos três níveis foram designados como “confirmados” e foram incluídos na descrições epidemiológica envolvendo a distribuição da hanseníase. Neste estudo, para estes indivíduos, foram especificamente coletados, através da consulta à documentação, dados relativos à forma clínica da doença e a idade de diagnóstico. Os que não tiveram seu status de afetado confirmado foram designados como “auto-relatados” e foram excluídos de toda análise envolvendo a distribuição da hanseníase e parâmetros clínicos relacionados.

No entanto, estes indivíduos foram incluídos na descrição de parâmetros sócio-econômicos, demográficos e sociais que não dependiam do status de afetado ou não afetado pela doença.

4.4 Digitalização, organização e armazenamento dos dados

Nossa estratégia de inclusão sistemática de todos os domicílios da colônia produziu, ao final da fase de coleta de dados, 482 questionários completos impressos em papel e contendo informações detalhadas sobre cada domicílio. Estes questionários foram transportados a Curitiba e tiveram suas informações transferidas manualmente para computador de acesso restrito.

Os dados dos questionários foram utilizados para alimentar um banco de dados criado especificamente para este estudo em plataforma Access (Microsoft Office®), através de colaboração com o Programa de Pós-Graduação em Tecnologia em Saúde da PUCPR. A interface do banco de dados foi projetado para reproduzir da forma mais próxima possível o desenho do próprio questionário (figura 01). Após a transferência do conjunto completo de informações para o banco de dados por um membro da equipe, cópias dos questionários foram produzidas e utilizadas na verificação de todos os lançamentos por um segundo membro independente do grupo, em busca de inconsistências. Estas, quando detectadas, foram corrigidas e o procedimento de verificação foi repetido por uma terceira pessoa independente, e assim sucessivamente. Somente após a verificação de todos os lançamentos em duas checagens independentes consecutivas sem a detecção de inconsistência é que o banco de dados foi considerado completo e utilizado na análise epidemiológica.

4.5 Análise epidemiológica e estatística

Uma característica deste estudo a ser reforçada é seu caráter populacional: diferente da maioria dos estudos epidemiológicos descritivos publicados, este não descreve uma amostra, e sim, a população completa da Colônia do Prata. Desta forma, análises estatísticas inferenciais, tais como testes de hipóteses e estimativas de parâmetros, não se aplicam às

observações realizadas em uma estrutura populacional. Como consequência, inferências quanto à “significância estatística” das diferenças observadas não são aplicáveis, e os dados apresentados devem ser interpretados em um contexto clínico e epidemiológico, e não estatístico inferencial.

Após inclusão no banco de dados, as informações foram processadas através dos programas Epiinfo 2002 e Excel (Microsoft Office®). Os resultados obtidos no estudo foram expressos por médias, valores mínimos, valores máximos, mediana e desvios padrões ou por frequências e percentuais. Para avaliar o tempo de aparecimento da doença na população estudada, foram construídas curvas de Kaplan-Meier. Finalmente, para se avaliar o impacto da variável natural gênero sobre o risco de se contrair hanseníase, foi calculado o risco relativo (RR), considerando-se a classificação de gênero masculino como a de maior risco.

Figura 01: Comparação do instrumento de coleta de dados (topo) aplicado no processo de entrevista da população em estudo com a interface do banco de dados (embaixo).

QUESTIONÁRIO DE ENTREVISTA

Nº do Questionário: Setor da Colônia: Nº de Indivíduos na Família:

Nome do Entrevistador: _____

Logradouro: _____

Tipo de Casa: Abastecimento de Água: Nº de Cômodos: Nº de Afetados:

Nº	Nome Completo	Pai	Mãe	Sexo	Data de Nascim.	Idade	Afetado	Cor/Raça	Comorbidades	Nasceu Colônia	Tempo na Colônia	Local de Origem
1												
2												
3												
4												
5												
6												
7												
8												
9												
10												
11												
12												

Nº	Fuma	Hábitos Sociais			Drogas	B. Alcoólicas			Sócio-Econômico		Estado Civil	Parkinson	Parentes Relacionados na Colônia:		
		A	B	C		A	B	C	Renda (R)	Escolaridade			1	Família:	
1														2	Família:
2														3	Família:
3														4	Família:
4														5	Família:
5														6	Família:
6														7	Família:
7															
8															
9															
10															
11															
12															

Suspeita de Novos Casos: Sim Não

Casos de Hanseníase Relatados (Parentesco Desconhecido): _____

Questionário: Família

Questionário de Entrevista 0013

Data: 21/4/2006 Entrevistador: 3

Domicílio Logradouro: SANTO ISIDORO

CP_NM: 0013 Setor: 1 Qtd. indiv.: 10 Tipo de casa: 4 Abastecim. água: 2 Qtd. cômodos: 4 Qtd. afetados: 0

Suspeita de novos casos:

Obs: _____

Indivíduos

Código	Nome	Pai	Mãe	Sexo	Nascim.	Idade	Est. civil	Dados clínicos	Cor	Com	NC	TC	Escol	Renda	Park	Háb.	PC	V
0013-1108		00-0000	0-0000	1	26/5/1926	79	2		4			39	8	4				
0013-1109		00-0000	0-0000	2	14/1/1974	32	2		2			16	10					
0013-1110		13-1242	3-1243	2	25/10/1990	15	1		4			15	12					
0013-1111		13-1242	3-1243	1	8/4/1992	14	1		4			14	10					
0013-1112		13-1242	3-1243	2	18/4/1993	13	1		4			13	10					
0013-1113		13-1242	3-1243	2	10/9/1994	11	1		4			11	10					
0013-1114		13-1242	3-1243	1	21/6/1996	9	1		4			9	10					
0013-1115		13-1242	3-1243	1	17/1/2000	6	1		4			6	15					
0013-1116		13-1242	3-1243	1	20/8/2001	4	1		4			4	15					
0013-1117		13-1242	3-1243	1	6/5/2005	0	1		4			0	15					
*												0						

Registrar questionário

Novo questionário

Com=comorbidade NC=nasceu na colônia TC=tempo de colônia Sair

Registro: 14 13 de 484

5. RESULTADOS

5.1 Características Gerais da Colônia

A aplicação de nossa estratégia de recrutamento sistemático da população, com visitas casa-a-casa, resultou na inclusão e coleta de dados relativos a um total de 2005 indivíduos, representando virtualmente toda a população da Colônia do Prata. Não houve registro de domicílio cujo responsável se recusou a participar no estudo, da mesma forma que não houve registro de domicílio habitado que não tenha sido visitado.

5.1.1 Distribuição da população por setor

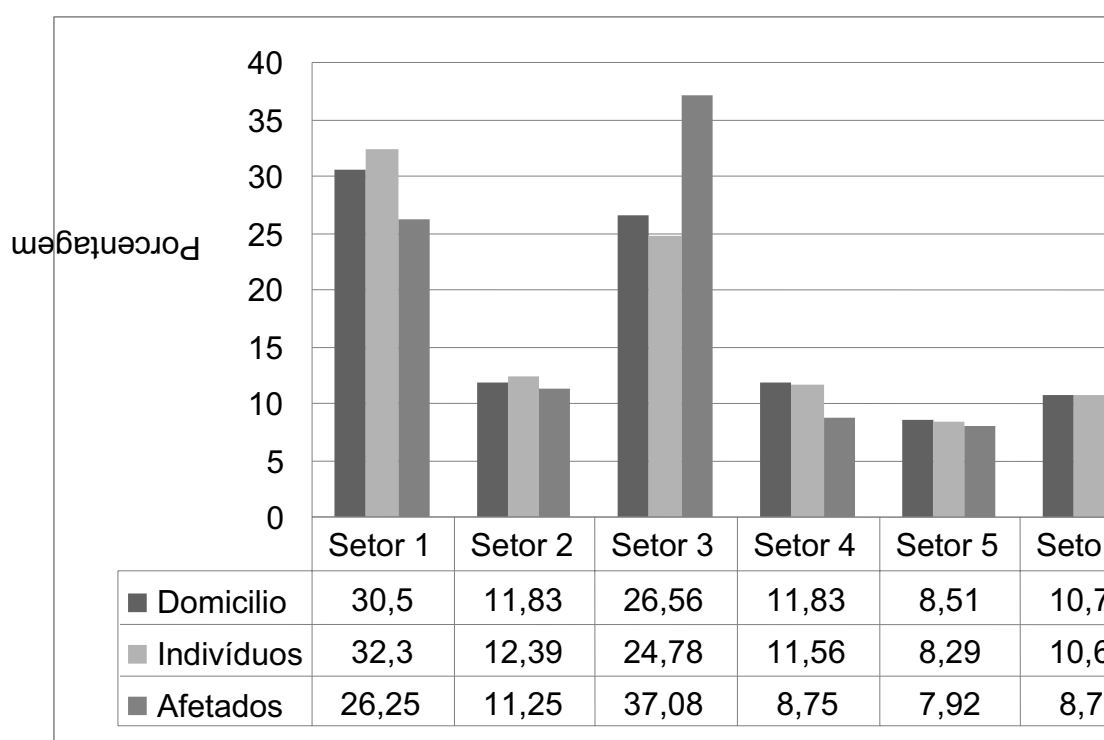
A população da colônia está organizada em 482 domicílios distribuídos em seis setores, criados pela Secretaria de Saúde do Município para orientar a atuação dos agentes de saúde comunitária. O gráfico 1 mostra que a densidade de domicílios acompanha a de indivíduos através dos seis setores; além disso, a densidade de casos de hanseníase também se distribui seguindo o mesmo padrão, sugerindo uma presença homogênea da doença em toda a colônia. Uma exceção poderia ser o setor 3, também conhecido como “centro” por ser o local de origem da colônia e o setor onde se localizam os abrigos públicos para pacientes com hanseníase.

5.1.2 Características gerais da população

A população da Colônia do Prata apresenta a distribuição equitativa esperada entre os gêneros e é predominantemente parda, com proporções menores e equivalentes de brancos e negros. A média de idade no recrutamento foi de 34 anos. A maioria dos indivíduos habitantes da Colônia do Prata é solteira (62,6%), com

32,7% em união estável no momento do recrutamento e 0,6% de separados. 20,5% da população do prata relatou o hábito de fumar, proporção semelhante aos 22,5% que relataram ingestão de bebida alcoólica com uma frequência de pelo menos um a dois copos por semana (tabela 1).

Gráfico 1 – Distribuição de domicílios, moradores e indivíduos afetados por hanseníase através dos setores da colônia



Os valores da tabela correspondem ao percentual de domicílios, indivíduos e indivíduos afetados distribuídos em cada setor da Colônia

5.2 Distribuição da população quanto ao grau de escolaridade

O gráfico 2 mostra a distribuição da população do Prata quanto ao grau de escolaridade. Nota-se uma distribuição heterogênea, com um desvio em direção aos níveis mais básicos de formação escolar. Neste sentido, 9% da população é analfabeta, e 44% se enquadra nos dois níveis mais básicos de escolaridade (analfabetos + primeiro grau incompleto). Em contraste, apenas 20% da população está incluída entre os que atingiram os níveis de escolaridade

mais avançados pesquisados (colegial completo ou colegial + curso técnico ou superior incompleto). Nenhum habitante da Colônia do Prata possuía, no momento do recrutamento, nível de escolaridade superior completo.

5.3 Distribuição da população quanto ao status de afetado por hanseníase

Dos 2005 habitantes da colônia incluídos na descrição apresentada acima, 1672 declararam na entrevista status de “não afetado”, contra 319 que relataram terem sido portadores de hanseníase e 14 para os quais não foi possível obter esta informação. Dos 319 auto-relatados como “afetados”, 257 (13,32% da população total) tiveram seu status de afetado por hanseníase confirmado em pelo menos um de três diferentes tipos de registros disponíveis na colônia, conforme descrito em “Métodos” (gráfico 3) .

Tabela 1 – Características Gerais da População da Colônia do Prata

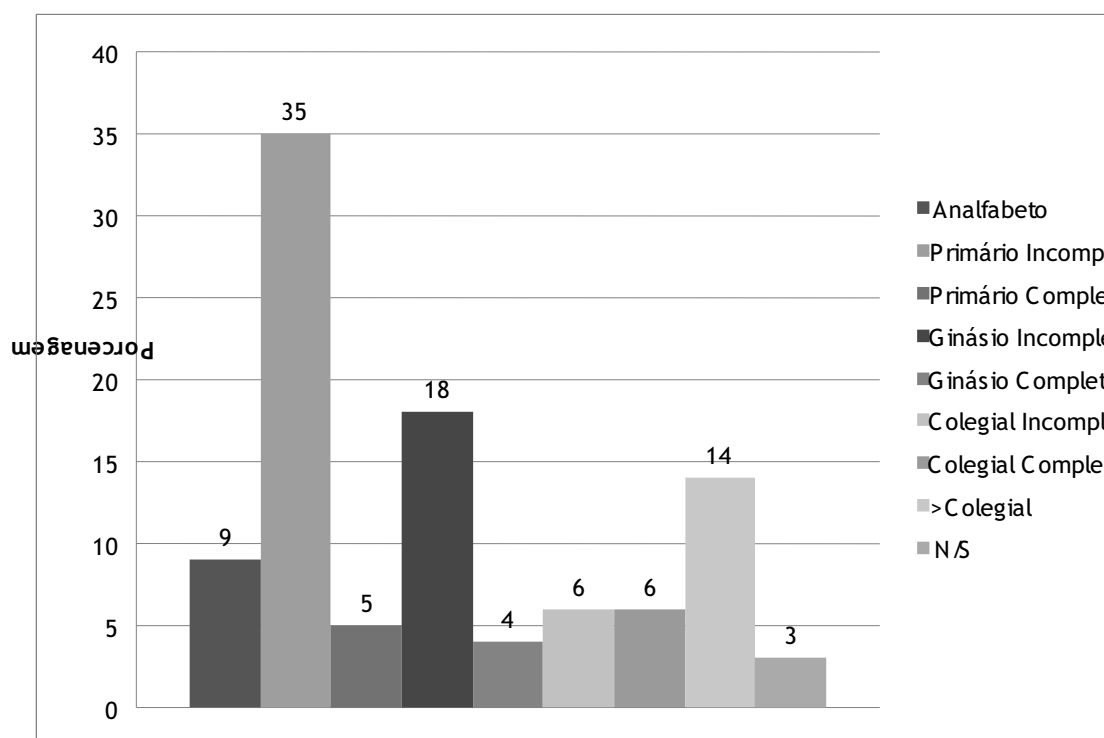
Variável		Número (Proporção)
Gênero	Masculino	1012 (50,5%)
	Feminino	993 (49,5%)
Etnia	Branços	206 (10,3%)
	Negros	256 (18,8%)
	Pardos	1533 (76,5%)
	Outros	10 (0,4%)
Estado Civil	União Estável	655 (32,7%)
	Solteiros	1256 (62,6%)
	Separados	13 (0,6%)
	Viúvos	74 (3,7%)
Tabagismo	Sim	412 (20,5%)
	Não	1593 (79,5%)
Consumo de Bebida Alcoólica	Sim	452 (22,5%)
	Não	1553 (77,5%)

Apenas estes 257 indivíduos com histórico de hanseníase confirmados foram incluídos nas descrições e análises apresentadas a seguir.

5.4 Idade média de diagnóstico da hanseníase

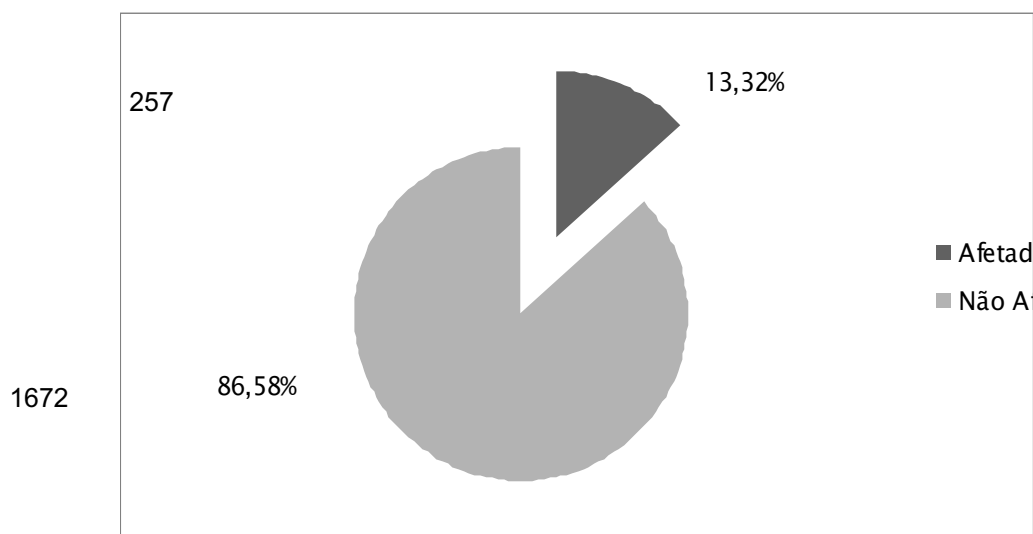
A idade média de diagnóstico da hanseníase na população de 257 casos confirmados da doença foi de 27,2 anos, com mediana de 25 anos. O caso mais precoce de hanseníase foi diagnosticado aos 2 anos de idade, e o mais tardio, aos 75 anos. O desvio padrão observado foi de 15,58.

Gráfico 2 - Frequência de Indivíduos distribuídos quanto ao grau de escolaridade



Os valores acima das barras indicam o percentual exato de indivíduos em cada grupo. >Colegial = colegial completo + curso técnico ou superior incompleto. N/S = Dado não disponível.

Gráfico 3 – Distribuição dos moradores da Colônia do Prata quanto ao diagnóstico confirmado de hanseníase



Os números fora da figura indicam proporção, em porcentagem; os números dentro da figura correspondem aos valores absolutos, em indivíduos, de cada grupo.

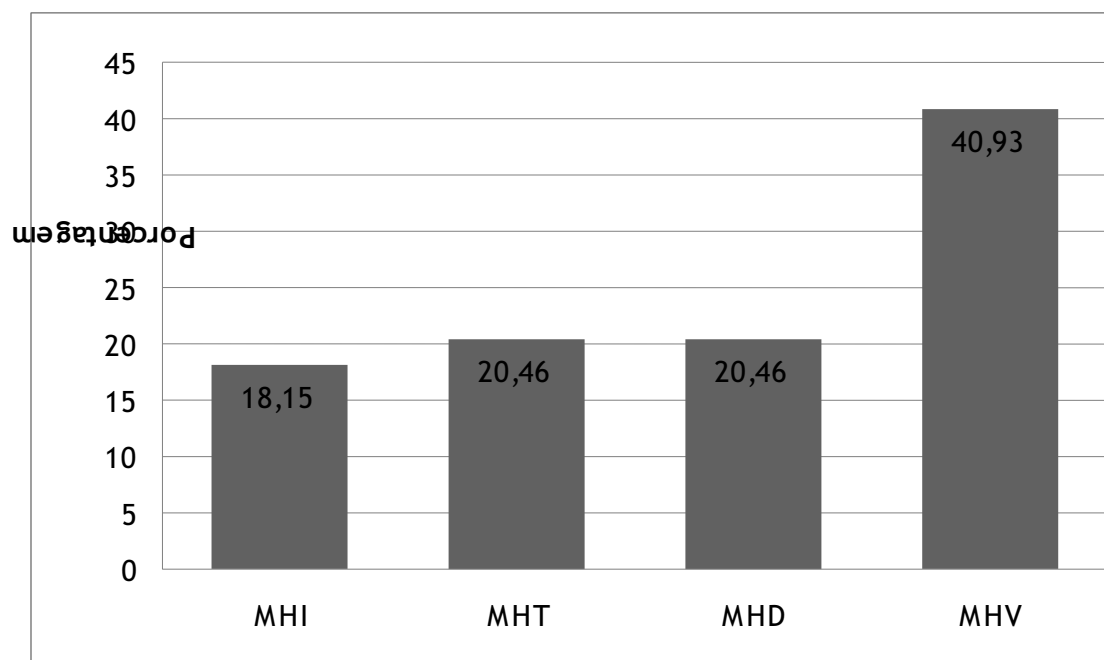
5.5 Distribuição da doença quanto às formas clínicas

Dentre as formas clínicas da hanseníase encontradas na população de afetados da colônia, a mais frequentemente observada foi a lepromatosa, com 104 indivíduos (40,9% dos casos), seguida das formas tuberculóide e dimorfa, com 53 indivíduos cada (20,5% dos casos) e da forma indeterminada, com 47 indivíduos (18,1%) (Gráfico 4).

5.6 Distribuição da hanseníase segundo o gênero

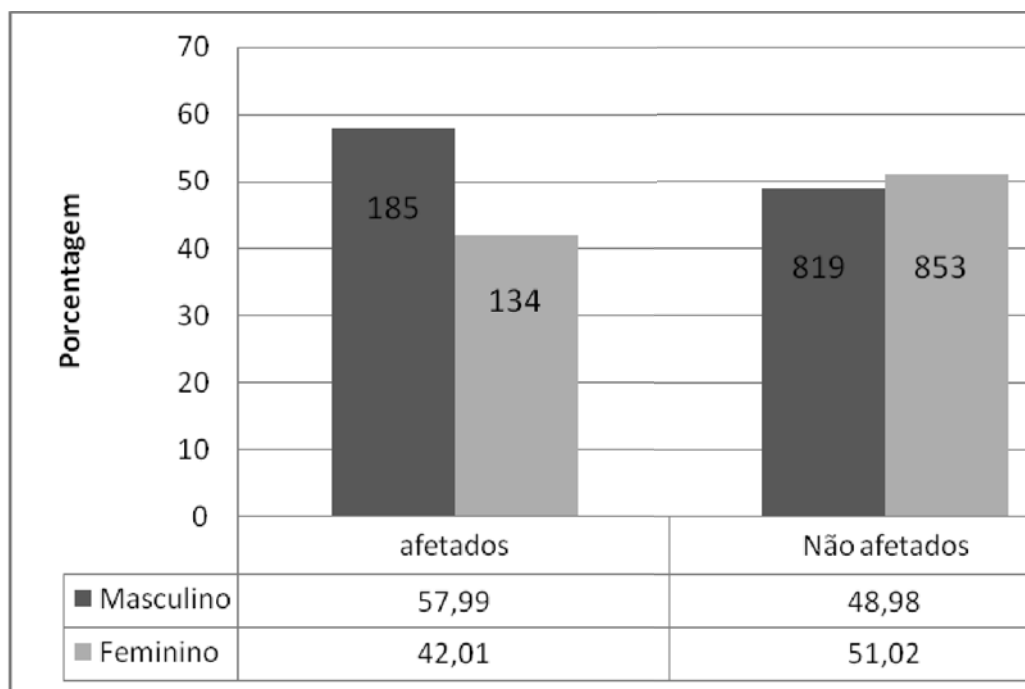
O gráfico 5 apresenta a distribuição da hanseníase de acordo com o gênero. No grupo de afetados, observa-se um desvio da distribuição equitativa dos gêneros observada no grupo de não afetados, com 57,99% dos indivíduos afetados sendo do sexo masculino contra 42,01% do sexo feminino.

Gráfico 4 – Distribuição da população de indivíduos afetados quanto à forma clínica da hanseníase



MHI: mal de hansen indeterminado; MHT: mal de hansen tuberculóide; MHD: mal de hansen dimorfo; MHV: mal de hansen lepromatoso. Os números dentro das barras indicam o valor exato da proporção em cada grupo.

Gráfico 5 - Frequência de Indivíduos afetados distribuídos quanto ao gênero



Os valores dentro das barras indicam o número absoluto de indivíduos em cada grupo; os números da legenda correspondem aos valores relativos exatos, em porcentagem.

5.7 Curva de Kaplan-Meier de acordo com o gênero

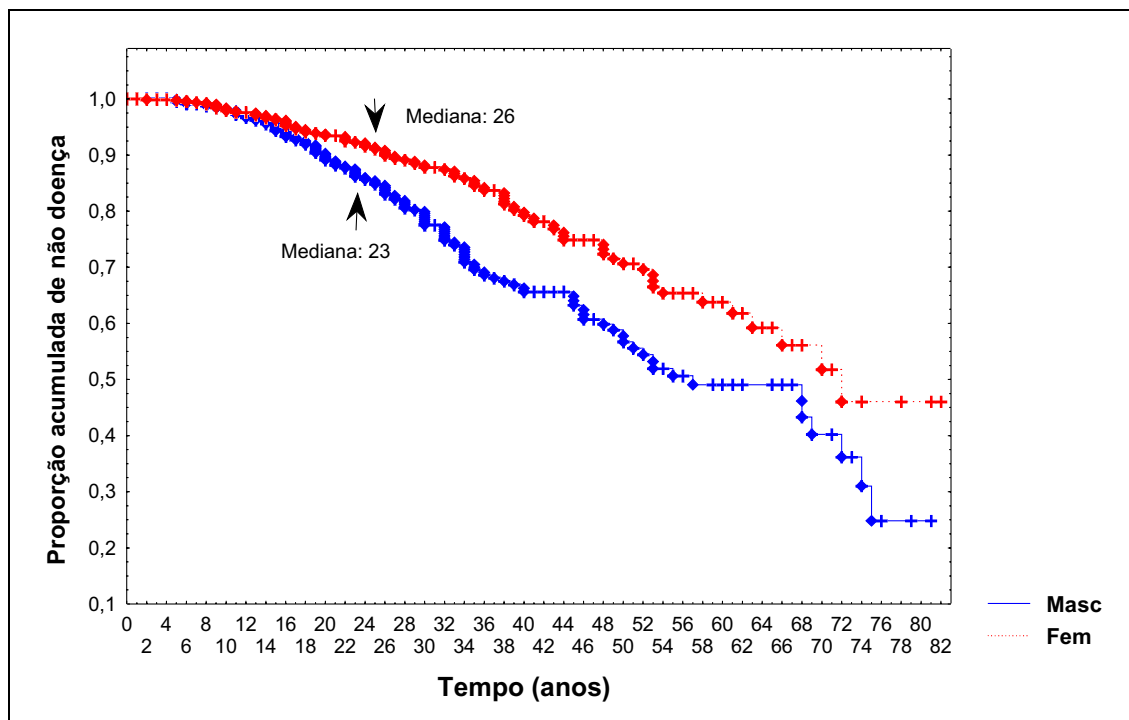
A construção de curva de Kaplan-Meier da população em estudo estratificada por gênero revelou um comportamento distinto da doença nas sub-populações masculina e feminina, com os homens adoecendo não só com mais frequência mas também mais precocemente do que as mulheres. Análise da idade de diagnóstico aplicada às sub-populações masculina e feminina revelou mediana da idade de diagnóstico para os homens de 23 anos contra 26 anos para as mulheres (figura 3).

5.8 Distribuição da hanseníase segundo a etnia

Ao se descrever a distribuição de casos de hanseníase de acordo com os grupos étnicos mais prevalentes detectados na população, nota-se um importante enriquecimento de negros no grupo de afetados quando comparado com a população de não afetados: 18,93% dos indivíduos afetados

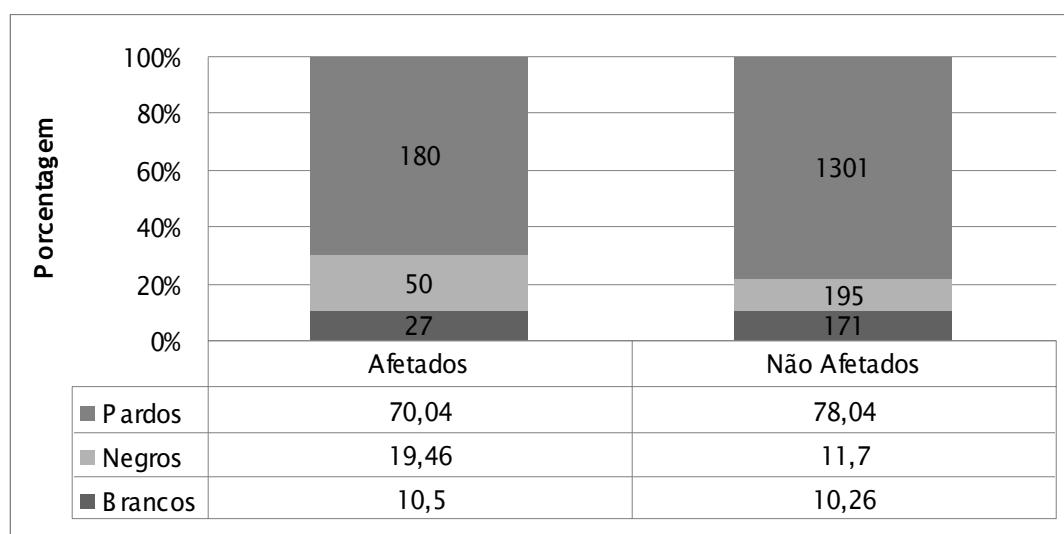
são negros, etnia que responde por 11,7% da população de não afetados (gráfico 6).

Figura 3 - Curva de sobrevivência da população estratificada por gênero



As setas indicam a mediana de idade de diagnóstico de hanseníase em cada sub-população.

Gráfico 6 - Frequência de Indivíduos afetados distribuídos quanto à etnia



Os valores dentro das barras indicam o número absoluto de indivíduos em cada grupo; os números da legenda correspondem aos valores relativos exatos, em porcentagem.

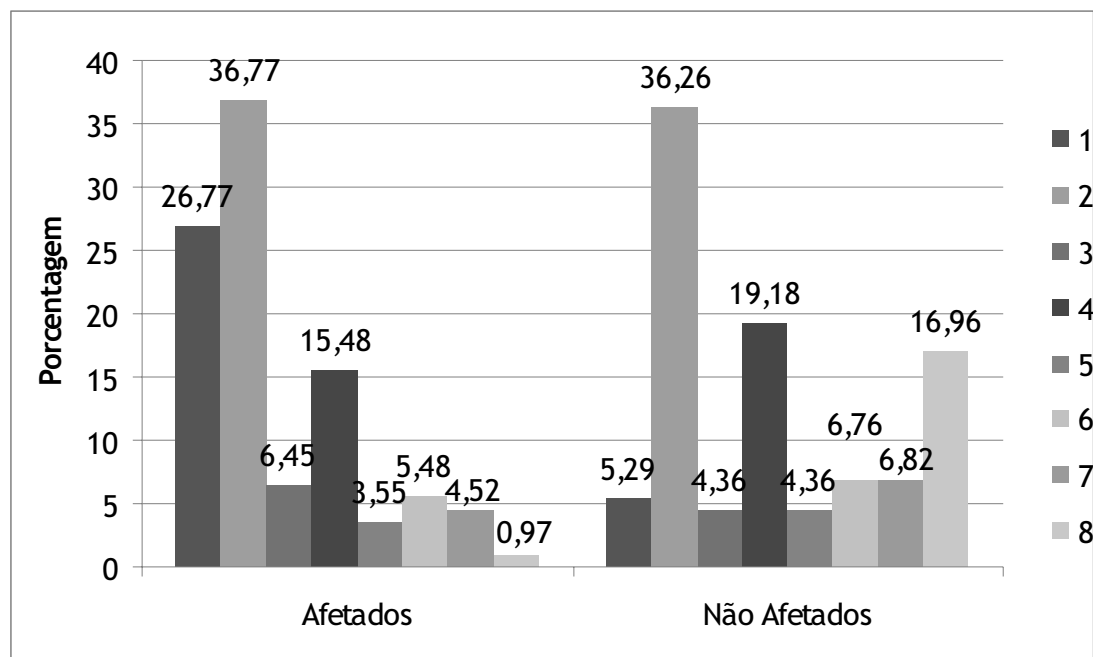
5.9 Distribuição da hanseníase segundo o grau de escolaridade

Ao se distribuir os casos de hanseníase de acordo com o grau de escolaridade da população, nota-se uma concentração de indivíduos afetados entre aqueles com mais baixo grau de instrução. Especificamente, 26,77% dos indivíduos afetados são analfabetos contra 5,29% de indivíduos com este mesmo grau de instrução entre os não afetados. Simetricamente, apenas 0,97% dos hansenianos possuíam grau de instrução superior ao ginásial, contra 16,96% entre os não afetados (gráfico 7).

5.10 Distribuição da hanseníase segundo o estado civil

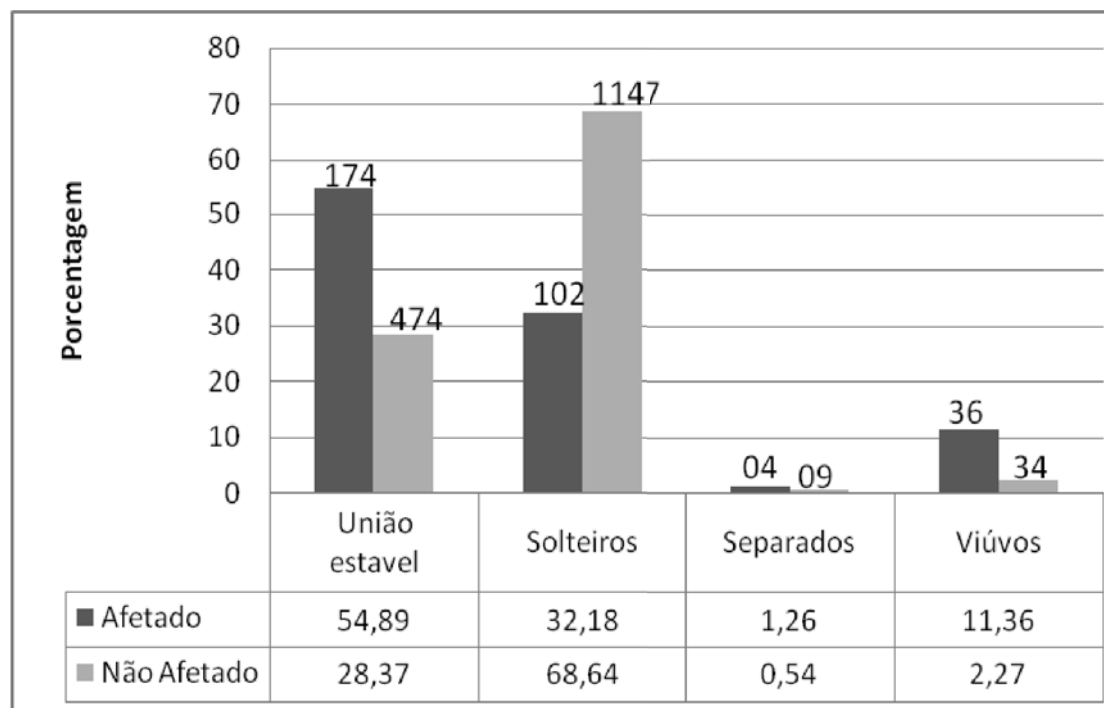
O gráfico 8 representa a distribuição da hanseníase de acordo com o estado civil. Observa-se novamente uma distribuição desigual, com um excesso de casos entre os indivíduos em união estável e viúvos; em contrapartida, hanseníase é menos frequente entre os solteiros.

Gráfico 7 - Frequência de Indivíduos afetados distribuídos quanto ao grau de escolaridade



1 – analfabeto; 2 – primário incompleto; 3 – primário completo; 4 – ginásio incompleto; 5 – ginásio completo; 6 – colegial incompleto; 7 – colegial completo; 8 – colegial completo + curso técnico ou superior incompleto. Os números sobre as barras indicam a proporção exata em porcentagem relativa a cada grupo.

Gráfico 8 - Frequência de Indivíduos afetados distribuídos quanto estado civil



Os valores sobre as barras indicam o número absoluto de indivíduos em cada grupo; os números da legenda correspondem aos valores relativos exatos, em porcentagem.

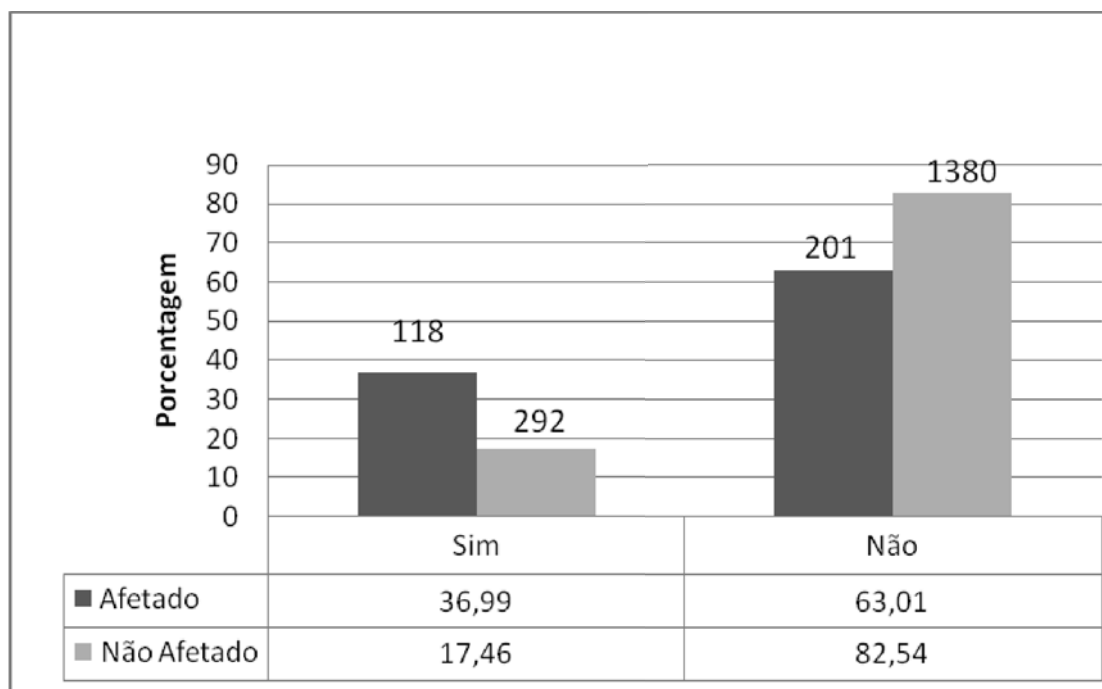
5.11 Distribuição da hanseníase segundo tabagismo e ingestão de bebida alcoólica

Os dados representados no gráfico 9 indicam que, na Colônia do Prata, o hábito de fumar é mais frequente entre o grupo de afetados quando comparado com os não afetados, efeito semelhante ao observado para o consumo de bebida alcoólica (gráfico 10).

5.12 Efeito do local de nascimento

A relativamente breve história da Colônia do Prata, que permite hoje a co-existência de indivíduos que foram levados para a Colônia (a maioria porque tinham hanseníase) com aqueles que lá nasceram, levou ao questionamento quanto a um possível comportamento epidemiológico distinto destas duas sub-populações: a primeira seria formada por indivíduos com diferentes origens e história de exposição ao *M. leprae*, difícil de resgatar; a segunda, mais interessante sob o ponto de vista epidemiológico, seria formada por indivíduos que nasceram e foram criados na colônia, sendo possível portanto, inferências mais precisas quanto à sua história.

Gráfico 9 - Freqüência de Indivíduos afetados distribuídos quanto ao tabagismo

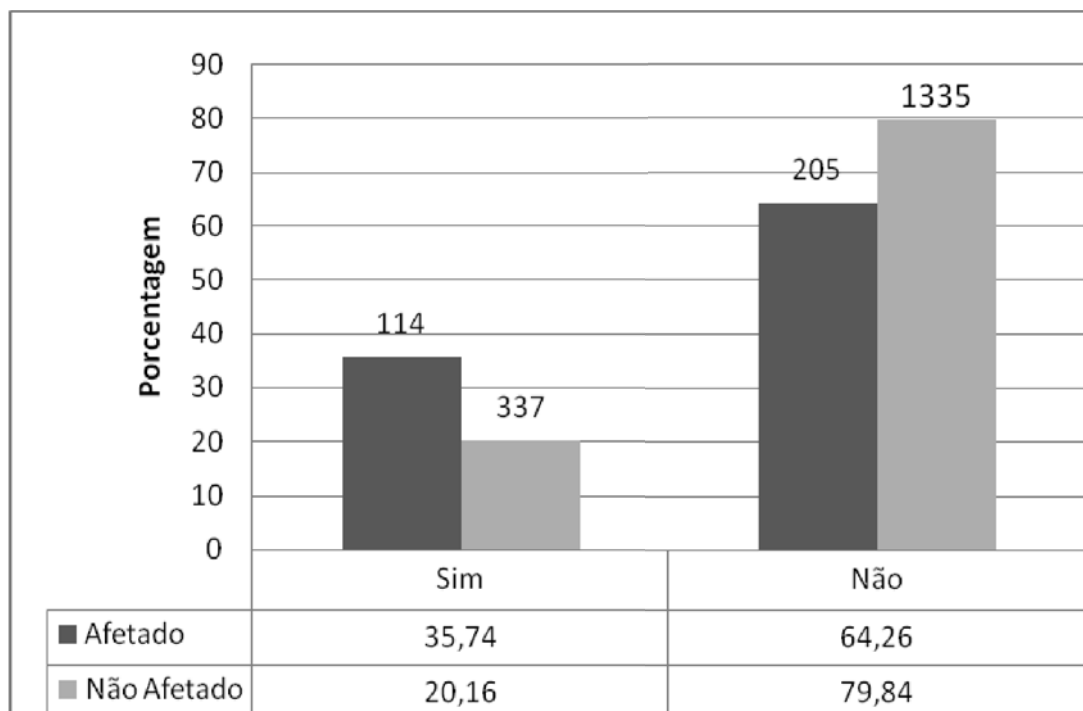


Os valores sobre as barras indicam o número absoluto de indivíduos em cada grupo; os números da legenda correspondem aos valores relativos exatos, em porcentagem. “Sim”: indivíduos que relataram o hábito de fumar; “não”: indivíduos que relataram ausência do hábito de fumar

Partindo deste princípio, foi gerada a hipótese de que os indivíduos nascidos na colônia conviveriam, desde o nascimento, em um ambiente de altíssima prevalência da hanseníase, estando, portanto, maciça e permanentemente expostos ao *M. leprae*. Além disso, esta sub-população estaria inserida permanentemente em um ambiente muito homogêneo em relação a variáveis ambientais, sócio-econômicas e educacionais. Finalmente, os indivíduos nascidos na colônia estariam expostos, em qualquer etapa de seu desenvolvimento, a todos os aspectos médicos e sociais da hanseníase, tendendo portanto a encarar a doença de uma forma mais natural que o restante da população.

Com base nestes pressupostos, as seguintes análises foram realizadas e os resultados obtidos:

Gráfico10 - Frequência de Individuos afetados distribuídos quanto ao consumo de bebida alcoólica



Os valores sobre as barras indicam o número absoluto de indivíduos em cada grupo; os números da legenda correspondem aos valores relativos exatos, em porcentagem. "Sim": indivíduos que relataram o hábito de consumir pelo menos uma dose de bebida alcoólica por semana; "não": indivíduos que relataram ausência do hábito de consumir bebida alcoólica

5.13 Distribuição da população quanto ao local de nascimento

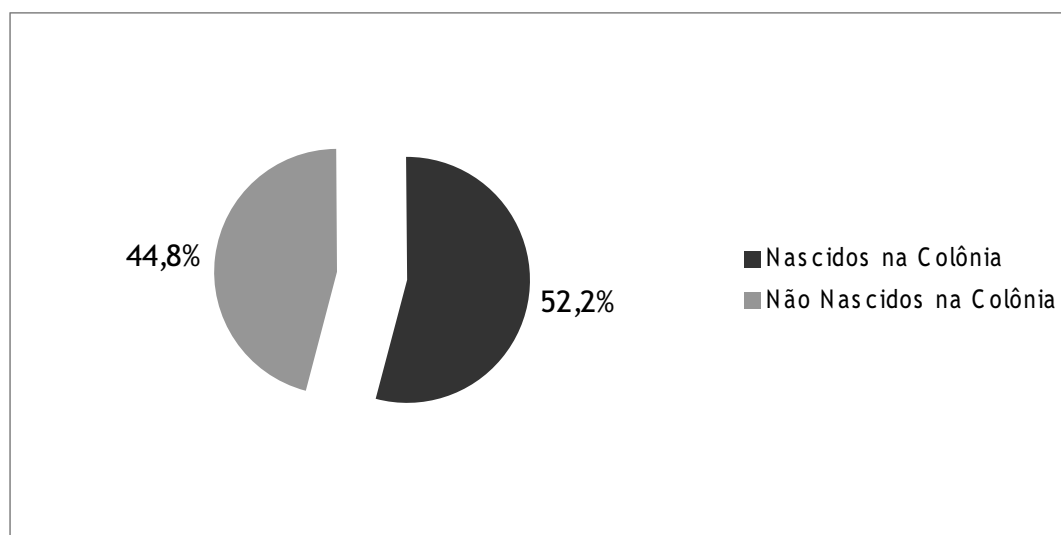
O gráfico 11 mostra a distribuição da população em estudo entre indivíduos nascidos e não nascidos na colônia. Os dados mostram uma distribuição equitativa, com aproximadamente metade da população em cada um dos sub-grupos. As características gerais das duas sub-populações de nascidos e não nascidos na colônia estão descritas na tabela 2.

5.14 Distribuição da hanseníase de acordo com o local de nascimento

A estratificação da população em estudo de acordo com o local de nascimento revelou distribuição desigual da hanseníase entre os grupos. Enquanto que 13,32% da população total da colônia era afetada pela doença,

esta proporção aumenta para 22,84% quando apenas os indivíduos que não nasceram na colônia são incluídos. Entre os nascidos na colônia, a proporção de afetados é de 6,9% (gráfico 12).

Gráfico 11 - Frequência de Indivíduos quanto local de nascimento



Os valores representados no gráfico correspondem a distribuição percentual exata cada grupo.

Tabela 2 – Características Gerais da População da Colônia do Prata estratificados por Nascidos e Não Nascidos na Colônia

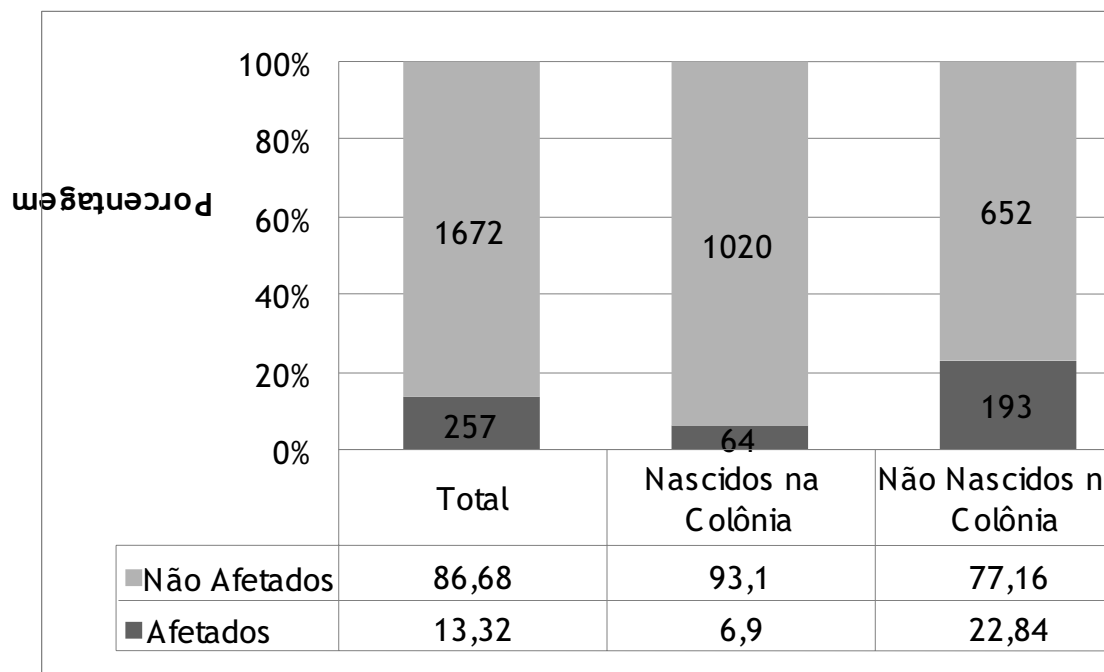
Variável		Nascidos na Colônia número (proporção)	Não Nascidos na número (proporção)
Gênero	Masculino	568 (51,5%)	438(49%)
	Feminino	535 (48,5%)	456 (51%)
Etnia	Branco	111 (10,1%)	95(10,6%)
	Negros	121 (11,0%)	135 (15,1%)
	Pardos	869 (78,8%)	660(63,8%)
	Outros	2 (0,2%)	03 (0,3%)
Estado Civil	União Estável	947 (85,5%)	308(34,5%)
	Solteiros	154 (14%)	496(55,5%)
	Separados	ND	11(1,2%)
	Viúvos	2 (0,2%)	74(8,3%)
Tabagismo	Sim	864(89,9%)	301(33,7%)
	Não	118(10,7%)	600(67,1%)
Consumo de Bebida Alcoólica	Sim	952(86,3%)	301(33,7%)
	Não	115(13,7%)	593(66,6%)

5.15 Distribuição da doença entre gêneros de acordo com o local de nascimento

A comparação da distribuição da doença de acordo com o gênero entre a população total, os nascidos e os não nascidos na colônia mostra uma ligeira, porém intrigante diferença: conforme representado no gráfico 13, a doença ainda é mais frequente entre os homens em ambos os sub-grupos de nascidos e não nascidos na colônia; porém, esta diferença é menor entre os nascidos quando comparados com os não nascidos na colônia e, principalmente, com a população total de afetados.

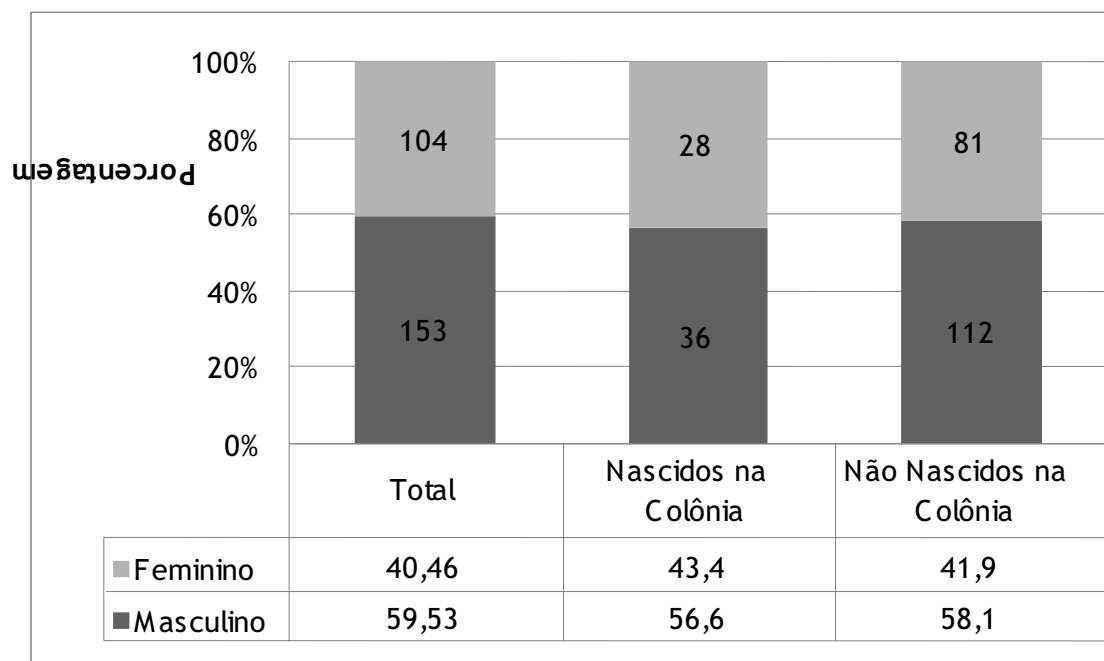
Assumindo-se que a população de nascidos na colônia pode ser acompanhada desde o nascimento para desenvolvimento ou não de hanseníase, é possível o cálculo do Risco Relativo (RR) para desenvolvimento da doença: para esta sub-população, o RR de um indivíduo do sexo masculino contrair hanseníase, em relação ao gênero feminino, é de 1,23.

Gráfico12 - Frequência de Individuos quanto local de nascimento estratificados por diagnóstico



Os valores representados no gráfico correspondem a distribuição percentual de indivíduos quanto ao local de nascimento estratificados por afetados e não afetados.

Gráfico13 - Frequência de Indivíduos quanto ao gênero estratificados quanto local de nascimento



Os valores no interior das barras correspondem ao número absoluto de indivíduos afetados. Os valores da legenda correspondem aos valores relativos exatos de cada grupo, em porcentagem.

5.16 Efeito do local de nascimento sobre a idade de diagnóstico da hanseníase nos indivíduos afetados

Outro efeito importante detectado após a estratificação da população da Colônia do Prata quanto ao local de nascimento foi sobre a idade de diagnóstico da doença. Entre os nascidos na colônia, a mediana da idade de diagnóstico é de 15 anos contra 28 anos entre os não nascidos (tabela 3). A análise da curva de Kaplan-Meier obtida para a população de nascidos na colônia em comparação com a dos não nascidos revela um comportamento diferente da doença, confirmando a observação de que os indivíduos nascidos na colônia adoecem mais cedo (figura 4). Esta observação é mais visível quando apenas os indivíduos afetados são considerados na curva de Kaplan-Meier (figura 5), e é compatível com a hipótese de que os indivíduos nascidos na colônia são mais suscetíveis à hanseníase e/ou estão mais expostos à doença.

Tabela 3 – Efeito do local de nascimento sobre a idade de diagnóstico da hanseníase

	n (indivíduos)	Média	Mediana	Mínimo	Máximo	Desvio Padrão
Total	257	27,2	25	2	75	15,58
Nascidos na colônia	64	18,17	15	5	75	12,95
Não nascidos na colônia	193	30,19	28	2	74	15,25

Valores em anos, com exceção de “n”, expresso em indivíduos

Figura 4 - Curva de sobrevivência da população estratificada por local de nascimento

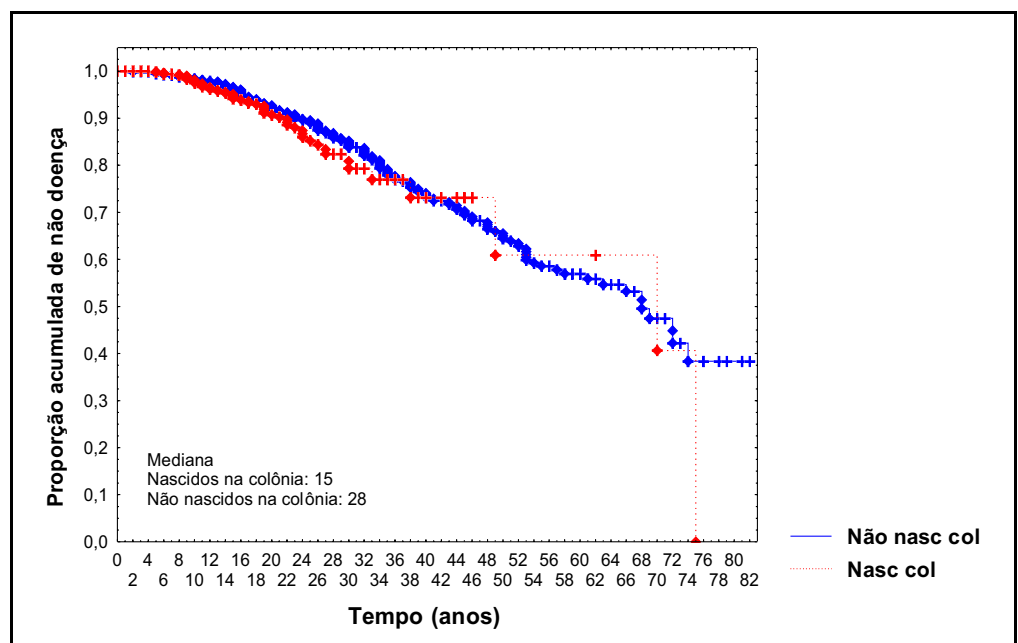
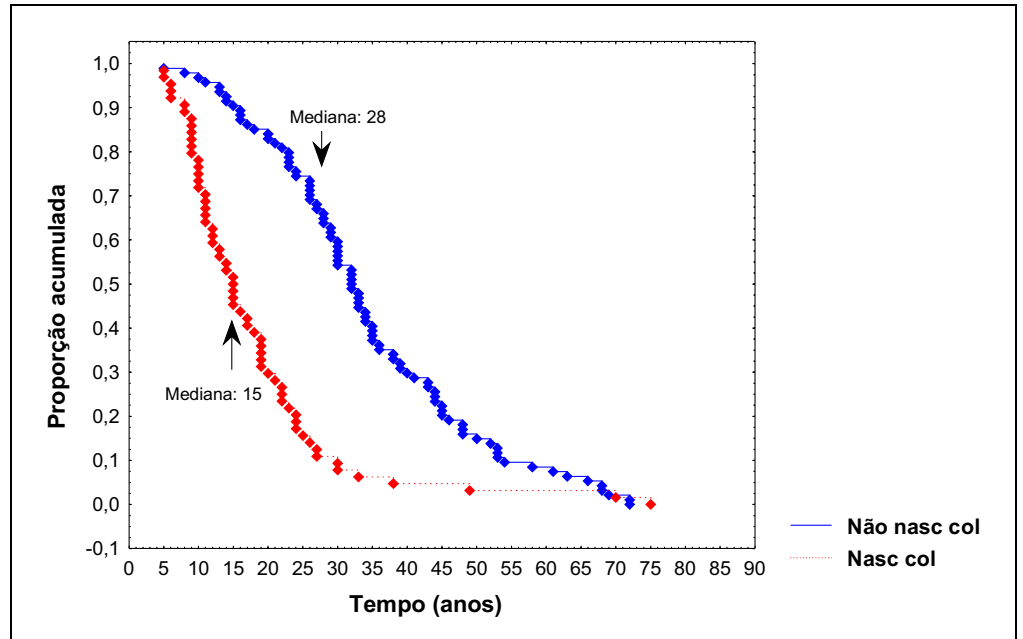


Figura 5 - Curva Kaplan-Meier modificada da população afetada por hanseníase, estratificada por local de nascimento.



6. DISCUSSÃO

A hanseníase é uma doença milenar que vem intrigando cientistas ao longo de praticamente toda a história conhecida da medicina. Inúmeros estudos epidemiológicos têm sido produzidos, na tentativa de se compreender o comportamento da doença e suas características. Muitos destes estudos, no entanto, sofrem de limitações de desenho e execução, frequentemente inerentes a estudos epidemiológicos envolvendo populações humanas, que restringem o poder de análise e interpretação dos dados coletados – afirmação válida não só para hanseníase, mas para doenças infecciosas em geral. Por exemplo, a grande maioria dos estudos epidemiológicos é realizado em apenas uma amostra da população de interesse. A interpretação dos resultados destes estudos depende da aplicação de ferramentas de análise estatística, visando estimar a probabilidade do observado ser devido ou a um efeito real ou ao acaso, o que limita seu poder de conclusão e a projeção destas sobre a população de origem da amostra analisada. Neste sentido, mais raros mas com maior poder de resolução são os estudos epidemiológicos de base populacional, nos quais toda a população alvo é incluída, evitando-se qualquer tipo de desvios de recrutamento. Especificamente em hanseníase, são poucos os estudos desta natureza, e mesmo para estes, a aplicação correta do termo “estudo de base populacional” pode ser discutida. Além disso, parâmetros epidemiológicos cruciais para o entendimento da dinâmica das doenças, tais como a proporção de indivíduos naturalmente suscetíveis a um agente infeccioso ou o tempo de incubação da doença, são classicamente elusivos: óbvias questões éticas impedem a realização de experimentos controlados em populações humanas que, em tese, responderiam estas questões.

Neste estudo são descritos parâmetros epidemiológicos em hanseníase para a população completa da Colônia do Santo Antônio do Prata, uma ex-colônia de hansenianos isolada há quase 100 anos próximo a Belém, capital do estado do Pará. O isolamento da população da colônia, compulsório nas suas primeiras décadas de existência, continua até hoje, em parte devido ao estigma milenar que acompanha a doença, em parte pela conveniência dos habitantes em se manter em um grupo acostumado a compartilhar a presença da hanseníase em todos os aspectos de seu dia-a-dia – portanto livre do enorme impacto que a doença causa em outros grupos populacionais.

Como resultado, a Colônia do Prata apresenta características raras para uma população de estudo, tais como: (i) a comunidade está isolada há quase um século; (ii) é formada originalmente por indivíduos afetados por hanseníase – portanto suscetíveis à doença; (iii) é muito homogênea etnicamente; (iv) é limitada geograficamente; (v) é muito homogênea quanto a variáveis ambientais e sócio-econômicas; (vi) todos os habitantes convivem com altíssimas taxas de prevalência e incidência de hanseníase; e (vii) abriga uma população que é grande o suficiente para garantir alto poder de análise, porém, não tão grande a ponto de inviabilizar seu recrutamento completo. Assim, é nossa convicção que a Colônia do Prata representa uma oportunidade rara como modelo para estudos epidemiológicos envolvendo doenças infecciosas em geral, e hanseníase em particular. Sua população é única sob o ponto de vista epidemiológico, e seu recrutamento completo caracteriza o estudo verdadeiramente como “de base populacional”: a Colônia do Prata não seria uma amostra representativa da população brasileira ou global, mas sim, um “experimento natural” ou “ensaio comunitário”. Assim, as observações realizadas seriam definitivas, livres da

dependência da aplicação de ferramentas de análise estatística inferencial necessárias, em estudos amostrais, para orientar a interpretação dos dados pelo analista.

O recrutamento sistemático da população resultou na inclusão e coleta de dados relativos a um total de 2005 indivíduos. A população da colônia está organizada em 482 domicílios distribuídos em seis setores. Tanto a densidade demográfica quanto a densidade de indivíduos afetados por hanseníase acompanha a densidade de domicílios por setor, revelando uma distribuição uniforme da doença através de toda a colônia. A exceção aparente observada no setor 3, onde a frequência de casos de hanseníase parece ser maior que no restante da colônia, deve-se à localização, neste setor, dos abrigos que hospedam os pacientes hansenianos asilares, na sua maioria de idade mais avançada ou que não possuem familiares morando na localidade.

A população da Colônia do Prata apresenta a distribuição equitativa esperada entre os gêneros, com maior proporção de pardos (76,5%) em relação a negros (18,8%) e brancos (10,3%). Outras etnias minoritárias, tais como índios e orientais, embora presentes, não chegam a representar 0,5% do total da população.

A população é predominantemente jovem e solteira, com uma média de idade do recrutamento de 34 anos, e o índice de indivíduos que relatam o hábito de consumo de bebida alcoólica e/ou tabagismo é semelhante ao da população em geral. A distribuição da população do Prata quanto ao grau de escolaridade é heterogênea, com um desvio em direção aos níveis mais básicos de formação escolar. A taxa de analfabetismo é muito alta, e nenhum dos habitantes entrevistados possuía grau de formação superior completo. É possível que a ausência de indivíduos com níveis de formação escolar mais avançados, mesmo em uma população predominantemente jovem, esteja refletindo uma

falta de perspectiva de emigração da colônia para capital ou outras regiões. É possível ainda que esta falta de motivação para emigração seja devido ao fato de na própria comunidade existirem facilidades de moradia e alimentação para hansenianos, financiadas pelo governo federal, que acabariam estimulando a permanência da população no local e desestimulando, por sua vez, a importância de uma boa formação escolar. Neste sentido é importante ressaltar que pacientes hansenianos são elegíveis para receber o Benefício de Prestação Continuada (lei no. 8742/93, artigo 20) por invalidez, que garante um rendimento de um salário mínimo aos indivíduos afetados que apresentem algum grau de incapacidade, muitas vezes a única fonte de renda de famílias de portadores de hanseníase.

Do total de 2005 habitantes da colônia do Prata incluídos neste estudo, 257 (13,32%) tiveram seu status de afetado por hanseníase confirmado por consulta a prontuários, fichas de notificação e livro de controle de tratamento. Esta prevalência é extremamente alta, sem paralelos na literatura mesmo quando comparada com o observado em estudos anteriores envolvendo populações endêmicas, e certamente reflete o objetivo original da colônia, criada para abrigar e isolar indivíduos portadores da doença. Muitos dos indivíduos isolados compulsoriamente ainda moram na colônia com suas famílias. Além disso, é possível que fatores de risco genéticos de suscetibilidade à hanseníase estejam enriquecidos nesta população, e novas gerações de indivíduos particularmente suscetíveis à doença estejam se sucedendo na colônia. A combinação de uma população particularmente susceptível com altas taxas de exposição ao agente patogênico da hanseníase poderiam explicar a manutenção da alta prevalência e incidência observadas na comunidade. Reforça esta hipótese a observação de uma idade média precoce de diagnóstico de hanseníase, de 27,2

anos (mediana de 25 anos) – neste sentido, chama a atenção um caso cujo diagnóstico foi realizado aos dois anos de idade, observação extremamente rara na literatura especializada.

Dentre as formas clínicas da hanseníase encontradas na população de afetados da colônia, a mais frequentemente observada foi a lepromatosa, em contraste com o observado em outros estudos de base populacional . Esta observação pode indicar uma tendência ao desenvolvimento de formas mais sistêmicas da doença nesta população. No entanto, esta hipótese precisaria ser testada estratificando-se a distribuição das formas clínicas da doença por idade de diagnóstico, uma vez que é possível que a forma lepromatosa da hanseníase esteja enriquecida na população mais idosa, cujo tratamento na época do diagnóstico era menos efetivo em conter a progressão da doença.

A análise da distribuição da hanseníase de acordo com o gênero revelou achado comum a diversos estudos anteriores , que indicam ser a doença mais comum em homens em comparação com as mulheres. Análise da curva de sobrevivência da população em estudo estratificada por gênero indicou ainda que, na população do Prata, os homens não só adoecem mais como mais precocemente do que as mulheres, sugerindo uma suscetibilidade aumentada à hanseníase neste sub-grupo populacional. Porém, a observação comum de homens mais frequentemente afetados do que mulheres, além de não ser consenso , varia muito entre estudos quanto à exata magnitude da diferença . Se este efeito do gênero sobre o grau de suscetibilidade à doença é devido a fatores biológicos ou ambientais, bem como a natureza exata destes fatores, apesar de motivo de intensa especulação, ainda é amplamente desconhecida.

Diferenças no grau de suscetibilidade, evolução e resposta a tratamento de doenças em diferentes grupos étnicos já são bem descritas na literatura. Sabe-se, por exemplo, que entre afrodescendentes a evolução de doenças virais e a resposta ao tratamento é muito diferente quando comparada com

indivíduos de ascendência caucasiana . Porém, não existe uma descrição efetiva desse efeito para hanseníase. Na população do Prata, observa-se um aumento de quase duas vezes na proporção de indivíduos classificados como negros no grupo de afetados quando comparados com os não afetados (19,46% contra 11,7%). Importante ressaltar as limitações da estratégia utilizada na definição dos grupos étnicos, deixada ao encargo do entrevistador, que por sua vez se baseou exclusivamente em características fenotípicas externas, em particular, cor de pele. Embora insuficiente para marcar origem étnica com precisão, esta abordagem foi suficiente para definir os três grupos majoritários encontrados na colônia – brancos, pardos e negros – permitindo assim uma análise ao menos superficial do impacto da etnia sobre o comportamento da hanseníase na população em estudo. O aprofundamento da análise deste efeito depende de estudos sistemáticos melhor controlados, fora do escopo deste projeto.

Hanseníase vem sendo classicamente considerada uma doença que afeta as camadas menos favorecidas economicamente das populações. Na Colônia do Prata, não se observa uma diferença importante na distribuição da população em relação a renda; no entanto, quando analisamos a distribuição da doença quanto ao grau de escolaridade, nota-se uma frequência aumentada de indivíduos analfabetos no grupo de afetados; simetricamente, há uma maior proporção de indivíduos com curso colegial completo ou superior incompleto no grupo de não-afetados. Ou seja, na Colônia do Prata, habitada por uma população homogênea para renda familiar, a hanseníase é uma doença mais comum entre os grupos de menor formação educacional, sugerindo um papel importante da educação no controle de uma endemia infecciosa. Este achado está de acordo com uma alta

correlação entre maiores períodos de escolarização e diminuição da ocorrência de hanseníase também observado na população de Malawi e, mais recentemente, no Brasil: estudo epidemiológico envolvendo uma população brasileira de 226 casos e 857 controles recrutados em quatro municípios do estado do Ceará demonstrou que grau de escolaridade, medido como “baixo”, “médio” e “alto”, estava associado significativamente com ocorrência de hanseníase (OR = 2,05, 95% IC: 1,29-3,27) .

Estudos anteriores mostram uma relação direta entre convivência próxima com indivíduos portadores de hanseníase e o risco de se contrair a doença . Estudo populacional clássico de Fine e colaboradores demonstrou que existe um enriquecimento de casos de hanseníase entre contatos domiciliares de indivíduos afetados, que diminui com o distanciamento entre contatos e casos – por exemplo, contatos domiciliares apresentavam um risco aumentado de contrair hanseníase quando comparados com não-contatos, mas este risco era menor do que o apresentado por contatos de cômodo . Na nossa população, encontramos uma proporção maior de indivíduos afetados por hanseníase no grupo que referiu união estável no momento do recrutamento quando comparado com o grupo de solteiros, sugerindo que o contato físico próximo e frequente entre moradores de uma área altamente endêmica para hanseníase pode aumentar a chance de contaminação. No entanto, nosso estudo não avaliou a situação clínica do cônjuge de um indivíduo afetado, informação crucial para uma exploração mais compreensiva deste interessante efeito.

Outra observação intrigante em nosso estudo diz respeito à distribuição da hanseníase quanto a hábitos sociais, tais como o tabagismo e o consumo de bebida alcoólica. Estratificação da população em estudo para estas variáveis

revelou que o hábito de fumar é mais frequente entre o grupo de afetados quando comparado com os não afetados, efeito semelhante ao observado para o consumo de bebida alcoólica. Interessantemente, este efeito não foi observado em estudo anterior realizado em uma população de membros das forças armadas da Índia . Estudos adicionais em populações independentes, com o objetivo específico de se investigar o papel do tabagismo e do etilismo na hanseníase, são necessários para se confirmar ou não a importância destas variáveis no controle da suscetibilidade à doença. Caso a associação observada na Colônia do Prata seja real, o próximo passo seria a investigação das bases fisiopatológicas que expliquem uma possível relação causal entre tabagismo e etilismo com hanseníase. Pode-se especular, por exemplo, que o tabagismo e/ou a utilização de bebida alcoólica poderia gerar algum tipo de imunodeficiência e predispor à doença. Outra possibilidade, aplicável especificamente à população em estudo, seria a de que a ociosidade observada na Colônia do Prata, aliada ao fato de serem os indivíduos afetados portadores de uma doença neurodegenerativa crônica altamente estigmatizante, resultaria em um estímulo ao desenvolvimento de vícios socialmente aceitos como o tabagismo e o consumo de bebidas alcoólicas. Estudos adicionais são necessários para se avançar na elucidação das causas desta observação.

Algumas das perguntas mais importantes em epidemiologia de doenças infecciosas em geral, e da hanseníase em particular, buscam o entendimento de variáveis classicamente de difícil avaliação, tais como a proporção, em uma população, de indivíduos naturalmente suscetíveis à infecção por um agente patogênico específico, ou o tempo de incubação de uma doença infecciosa. O motivo para tamanha dificuldade na investigação destes parâmetros é simples: experimentos controlados em populações humanas, desenhados para se estimar estas variáveis, são eticamente impossíveis. Por exemplo, a estimativa exata da proporção de indivíduos suscetíveis a uma doença infecciosa ou seu

tempo de incubação em uma população humana só poderia ser obtida em um experimento hipotético no qual voluntários seriam experimentalmente inoculados com o agente infeccioso virulento e acompanhados por longos períodos de tempo, experimento obviamente inaceitável.

A alternativa que mais aproximaria uma situação real do ambiente controlado destes experimentos hipotéticos seria o estudo de populações humanas sabidamente submetidas, maciça, constantemente e desde o nascimento, a um agente infeccioso, cuja história pudesse ser acompanhada ou avaliada através de documentação confiável. Nós acreditamos ser esta a situação de uma sub-população da Colônia do Prata, formada por indivíduos que nasceram e viveram toda a sua vida na colônia. Estes indivíduos, correspondentes a 55,2% do total de habitantes, distribuem-se em pelo menos três gerações expostas à hanseníase, uma doença de transmissão interpessoal, em todos os seus aspectos médicos e sociais, desde o nascimento e em uma intensidade e constância impossível de se observar em outras populações. Em contraste, a população de 44,8% de não-nascidos na colônia teria ido habitar a colônia compulsoriamente, por ser formada por portadores de hanseníase. Assim, entendemos que a análise destas sub-populações seja de extrema importância no contexto dos objetivos propostos neste trabalho.

Desta forma, realizamos a estratificação e análise da sub-população de nascidos na colônia, a fim de investigar o que chamamos de “Efeito do Local de Nascimento”. Em particular, estávamos interessados em verificar o impacto deste efeito sobre três variáveis: a proporção de indivíduos afetados, o gênero e a idade média de diagnóstico em cada sub-população. Em relação à primeira variável, a distribuição da ocorrência da hanseníase entre os grupos de nascidos e não nascidos na colônia revelou-se muito diferente: enquanto que 22,84% dos não nascidos na colônia eram afetados, esta proporção caiu para 6,9% entre os nascidos. No primeiro caso, uma proporção aumentada de indivíduos afetados seria esperada, uma vez que muitos destes indivíduos foram para a colônia justamente por serem afetados por hanseníase. No entanto, como são indivíduos de diferentes origens e histórias pessoais, a reconstituição dos fatos que possivelmente os levaram a contrair hanseníase é difícil, se não impossível. Mais interessante é o dado encontrado para a

população de nascidos na colônia. Para esta sub-população, temos indivíduos cuja história pode ser deduzida com relativa precisão, e que inclui uma exposição constante, homogênea e maciça à hanseníase desde o nascimento – por exemplo, quando crianças, estes indivíduos conviveram com outras crianças e jovens, muitos afetados por hanseníase, em uma das duas únicas escolas da colônia. Assim, assumindo exposição ao *M. leprae* desde o nascimento, propomos que proporção de 6,9% de indivíduos observada corresponde à estimativa mais próxima possível da real, para uma população humana, da proporção de indivíduos naturalmente suscetíveis à hanseníase. Interessantemente, ao simularmos um estudo inferencial com o uso de análise de regressão logística multivariada para calcular o risco de um indivíduo nascido na colônia contrair a doença, quando são incluídas na análise as variáveis idade, gênero e etnia, foi de 5,6%, muito próxima da observada (dado não publicado). Importante destacar que esta estimativa provavelmente está super-estimada pelo fato de que a população de nascidos na Colônia do Prata é possivelmente formada por indivíduos geneticamente susceptíveis à doença, uma vez que são descendentes de indivíduos afetados. Neste sentido, a proporção da população em geral susceptível à hanseníase deve ser menor do que 6,9%.

O mesmo raciocínio foi aplicado à análise da distribuição da doença de acordo com o gênero, considerando-se o efeito do local de nascimento. Observa-se que a maior proporção de homens afetados em comparação às mulheres na população total, de 59,53% para 40,46%, respectivamente, diminui para 56,6%/43,4% no sub-grupo de indivíduos nascidos na colônia. A diferença pode indicar que o efeito do gênero sobre suscetibilidade à hanseníase pode ter um importante componente ambiental e/ou cultural: indivíduos de ambos os sexos que convivem com a doença desde o nascimento sofreriam menos o impacto destas variáveis sobre o diagnóstico da hanseníase. Ainda assim, gênero é confirmada como uma importante variável associada com o grau de suscetibilidade do hospedeiro à doença: na população de indivíduos nascidos na Colônia do Prata, os homens apresentam risco 23% maior de contrair hanseníase quando comparados com as mulheres.

Finalmente, utilizamos o efeito do local de nascimento para analisar a idade de diagnóstico da hanseníase, comparando esta variável entre os grupos

de nascidos e não nascidos na colônia. Como resultado, observamos novamente uma grande diferença na diagnóstico entre os dois grupos, com médias de 18,17 anos contra 30,19 anos, e mediana de 15 anos e 28 anos para os nascidos e não nascidos na colônia, respectivamente. Esta diferença pode ser reflexo da proposta de exposição precoce e intensa à qual estaria submetida essa sub-população desde o nascimento, somada ao fato de estarem os nascidos na colônia expostos a constante avaliação de equipes de saúde e dos próprios parentes, altamente conscientes da presença da hanseníase na comunidade. Neste caso, qualquer sinal da doença, bem conhecidos da população em geral, ou sintomas prontamente reconhecidos pelos médicos que atendem a Colônia seria imediatamente percebido e investigado. Mais interessante, porém, é a proposta de que, entre a população de nascidos na colônia, novamente assumida a condição de estarem permanentemente expostos à hanseníase desde o nascimento, aqueles indivíduos naturalmente suscetíveis sofrem infecção muito precocemente; portanto a mediana de 15 anos seria o melhor indicador disponível do tempo médio de incubação da doença. Não é de nosso conhecimento estudo epidemiológico populacional cujo desenho tenha permitido estimar a proporção de indivíduos naturalmente suscetíveis à hanseníase (ou qualquer outra doença infecciosa), bem como do tempo de incubação da doença, com a precisão proposta neste estudo.

Este é um estudo epidemiológico descritivo, populacional, envolvendo uma comunidade formada originalmente com o propósito de isolar indivíduos portadores de uma doença infecciosa crônica, de alto impacto sobre a qualidade de vida dos seus portadores e familiares. Hoje, a Colônia do Santo Antônio do Prata é uma comunidade que apresenta características únicas de história, isolamento e homogeneidade de variáveis ambientais e relativas ao agente infeccioso. Estas características fazem da população do Prata uma oportunidade ímpar para o desenvolvimento de estudos epidemiológicos em hanseníase, com poder de resolução inédito para variáveis classicamente elusivas em epidemiologia de doenças infecciosas, tais como a proporção de indivíduos naturalmente suscetíveis à infecção e o tempo de incubação da doença. Entendemos que os resultados aqui apresentados e discutidos podem contribuir significativamente para o avanço no entendimento do comportamento

da hanseníase em especial e de doenças infecciosas em geral. A longo prazo, esperamos que nosso estudo contribua para a melhora da saúde e da qualidade de vida das populações afetadas.

7. CONCLUSÕES

1. A estratégia de recrutamento empregada neste estudo foi bem sucedida em incluir a totalidade da população-alvo, caracterizando-o como estudo populacional, sem desvio de recrutamento;
2. A distribuição de casos de hanseníase acompanha a densidade populacional e de domicílios da Colônia do Prata, indicando presença homogênea e constante da doença na comunidade;
3. A população da Colônia do Prata é predominantemente parda, jovem, solteira, com baixo grau de escolaridade e hábitos de tabagismo e consumo de bebida alcoólica semelhantes aos da população brasileira em geral;
4. A prevalência da hanseníase na Colônia do Prata, considerando casos acumulados, é muito alta, sem paralelo na literatura especializada, com tendência de predomínio das formas sistêmicas da doença;
5. A distribuição da hanseníase foi diferente em relação às variáveis gênero, etnia, estado civil, grau de escolaridade, tabagismo e consumo de bebida alcoólica na população estudada;
6. A estratificação da população em estudo pelo local de nascimento permitiu uma estimativa precisa da proporção de indivíduos suscetíveis à hanseníase (6,9%) e do tempo de incubação da doença (15 anos).

7. BIBLIOGRAFIA

9. ANEXOS

Anexo 1- Institutos de Isolamento de Hansenianos no incio da década de 1930 no Brasil (Santos, 2003)

- Rio Grande do Sul :
 - Leprosário em Itapoã, próximo de Porto Alegre, início da construção em 1936.
 - Leprosário junto ao Hospital de Isolamento São José, em Porto Alegre, inaugurado em 1936.
 - Preventório Amparo Santa Cruz, em Porto Alegre.
- Paraná:
 - Leprosário São Roque, próximo de Curitiba, inaugurado em outubro de 1926.
 - Educandário Curitiba, Escola Abrigo São Roque, inaugurado em 1927.
- Santa Catarina:
 - Colônia Santa Teresa, em São José, próximo a Florianópolis.
 - Preventório Santa Catarina, em Florianópolis.
- São Paulo:
 - Sanatório Padre Bento, em Guarulhos.
 - Asilo-Colônia Santo Ângelo, em Mogi das Cruzes, inaugurado em maio de 1928.
 - Asilo-Colônia Pirapitingui, próximo de Itú e Sorocaba.
 - Asilo-Colônia Cocaes, próximo de Casa Branca.
 - Asilo-Colônia Aimorés, próximo a Baurú.
 - Asilo Santa Teresinha, em Carapicuíba, inaugurado em 1927.
 - Asilo do Guapira.
 - Preventório de Jacareí;
 - Dispensários em São Paulo, capital: um no Braz; um no Bom Retiro; um em Jaçanã;
 - Dispensário da Lapa;
 - Dispensário Santo Ângelo;
 - Dispensário de Campinas;
 - Dispensário de Presidente Prudente;
 - Dispensário de Rancharia.
- Rio de Janeiro:

- Colônia de Iguá, em Itaboraí, inaugurado em abril de 1936.
- Colônia Tavares Macedo.
- Educandário Vista Alegre, em Niterói.
- Dispensário em Niterói.
- Lazareto da Ilha Grande.
- Dispensário em Campos.
- Hospital dos Lázaros, em São Cristóvão, fundado em 1744, próximo à Santa Casa de Misericórdia e instalado em São Cristóvão em 1766.
- Hospital-Colônia de Curupaiti, em Jacarepaguá, inaugurado em outubro de 1928.
- Hospital Frei Antônio.
- Preventório Recanto Feliz, inaugurado em maio de 1936.
- Educandário Santa Maria.
- Doze dispensários anexos aos 12 centros de saúde.
- Minas Gerais:
 - Sanatório Roça Grande, Santa Casa de Misericórdia de São João Del Rei.
 - Colônia Santa Isabel, próxima de Belo Horizonte, inaugurado em dezembro de 1931.
 - Hospital dos Lázaros de Sabará, inaugurado em 1883.
 - Colônia São Francisco de Assis.
 - Colônia de Bambuhy, início da construção em 1936.
 - Colônia Padre Damião, em Ubá.
 - Colônia Santa Fé, em Três Corações.
 - Preventório São Tarcisio, próximo de Belo Horizonte.
 - Preventório Aprendizado Técnico Profissional em Belo Horizonte.
 - Educandário Carlos Chagas, em Juiz de Fora.
 - Creche de Belo Horizonte. Educandário Olegário Maciel, em Varginha.
 - Dispensário em Belo Horizonte.
- Goiás:

- Colônia Santa Maria, próximo de Goiânia, início da construção em 1937.
- Educandário Afrânio Azevedo, em Goiânia. Abrigo Helena Bernard, em Catalão.
- Abrigo na Ilha do Bananal.
- Abrigo em Anápolis.
- Dispensário Rio Verde.
- Espírito Santo:
 - Leprosário de Itanhenga, próximo de Vitória, inaugurado em abril de 1937.
 - Preventório Alzira Bley, em Vitória.
 - Preventório Itanhenga.
 - Dispensários em Calçado, Mimoso, Muqui, Cachoeira de Itapemirim, Alegre, Affonso Cláudio, Colatina e Vitória.
- Mato Grosso:
 - Leprosário São João dos Lázarus, próximo de Cuiabá, inaugurado em 1816.
 - Leprosário em Botas, próximo de Campo Grande, início da construção em 1937.
 - Colônia São Julião. Preventório de Mato Grosso.
 - Educandário Getúlio Vargas, em Campo Grande.
- Bahia:
 - Leprosário D. Rodrigo de Menezes, em Salvador, inaugurado em 1787.
 - Leprosário de Águas Claras, próximo de Salvador, início da construção em 1937.
 - Preventório Águas Claras, em Salvador.
 - Educandário Eunice Weaver, em Salvador.
- Sergipe:
 - Colônia Lourenço Magalhães, em Aracaju, início da construção em 1937.
 - Educandário São José, em Aracajú.
- Alagoas:

- Colônia Eduardo Rabelo, em Maceió, início da construção em 1937.
- Educandário Eunice Weaver, em Maceió.
- Pernambuco:
 - Hospital dos Lázaros de Recife, inaugurado em 1789.
 - Leprosário da Mirueira, próximo de Recife, início da construção em 1936.
 - Preventório São Francisco de Assis, em Recife.
 - Instituto Guararapes, em Recife.
 - Dispensário em Recife.
- Paraíba:
 - Colônia Getúlio Vargas, em Rio do Meio, próximo a João Pessoa.
 - Preventório Eunice Weaver, em João Pessoa, início da construção em 1938.
- Rio Grande do Norte:
 - Leprosário Vila São Francisco de Assis, próximo a Natal, inaugurado em janeiro de 1929.
 - Educandário Oswaldo Cruz, em Natal.
- Ceará :
 - Leprosário Antônio Diogo, em Cannafistula, inaugurado em agosto de 1928.
 - Colônia São Bento, próximo a Fortaleza, início da construção em 1937.
 - Colônia Antônio Justo.
 - Educandário de Hansenianos Eunice Weaver, em Maranguape.
 - Preventório Silva Araújo, em Cannafistula
 - Dispensário Gustavo Capanema, em Fortaleza.
- Piauí :
 - Hospital de São Lázaro em Parnaíba, inaugurado em 1931.
 - Colônia Carpina.
 - Preventório de Teresina.
 - Educandário Padre Damião.

- Pará :
 - Hospital de Tucunduba, em Belém, inaugurado em 1816.
 - Lazarópolis do Prata, em João Pessoa (como era chamada Santa Maria na época), a 150 km de Belém, inaugurado em junho de 1924.
 - Asilo Santa Teresinha, em Belém, inaugurado em janeiro de 1931.
 - Colônia de Marituba, próximo de Belém, início da construção em 1937.
 - Leprosário do Tocantins, início da construção em 1938.
 - Leprosário do Baixo Amazonas, início da construção em 1938.
 - Asilo Frei Gil Vilanova.
 - Educandário Eunice Weaver, em Belém.
 - Dispensário em Belém.
- Amazonas:
 - Leprosário Belisário Penna, em Manaus, inaugurado em julho de 1930.
 - Asilo em Paricatuba, inaugurado em julho de 1930.
 - Colônia Antônio Aleixo.
 - Leprosário do Umirisal.
 - Abrigo Menino Jesus (Preventório Alice Salles), em Manaus, inaugurado em 1929.
 - Educandário Gustavo Capanema, em Manaus.
 - Dispensário Oswaldo Cruz, em Manaus.
- Acre (território):
 - Leprosário Souza Araújo, próximo de Rio Branco.
 - Leprosário em Sena Madureira, início da construção em 1938.
 - Leprosário de Cruzeiro do Sul, início da construção em 1938.
 - Educandário Santa Margarida, em Rio Branco.
- Maranhão:
 - Hospital dos Lázaros de Gavião, em São Luís.

- Colônia do Bonfim, próximo de São Luis, inaugurado em outubro de 1937.
- Educandário de Hansenianos Eunice Weaver.
- Educandário Santo Antônio, em São Luís.
- Dispensário em São Luís.

Anexo 2 – Descrição das expedições

1. Expedição I:

- a. Período: 03 a 05 de janeiro de 2005
- b. Equipe: 02 integrantes - PUCPR
- c. Objetivos: contato inicial e identificação de possíveis colaboradores na Colônia e em Belém, verificar distancias e a estrutura da região.
- d. Descrição das atividades: Reuniões com lideranças locais e com os administradores da Colônia

2. Expedição II:

- a. Período: 5 a 18 de Maio de 2005
- b. Equipe: 04 integrantes - PUCPR
- c. Objetivos: (i) Treinamento de uma equipe de agentes de saúde na colônia que seriam colaboradores locais para o trabalho; (ii) divisão da colônia em zonas de acordo com a distribuição geográfica local; (iii) recrutamento, por visitas domiciliares, de famílias simplex com pelo menos um afetado (probando) para se estabelecer ligações entre as famílias e desenhar pedigrees estendidos; (iv) coleta de sangue para extração de DNA para estudos genéticos; (v) revisão dos prontuários existentes na colônia dos pacientes cujo dados foram coletados durante as visitas domiciliares. A partir destes prontuários, foram confirmados dados como nome completo, data de nascimento, data do diagnóstico, presença de reação reversa, presença de vacina BCG, classificação da doença. Toda a infra-estrutura e equipamentos

necessários para o recrutamento e coleta de sangue para extração de DNA foram fornecidos pela PUCPR.

- d. Descrição das atividades: A expedição foi composta por três grupos de trabalho: (i) grupo da PUC na Colônia, (ii) grupo local da Colônia; (iii) Grupo na PUC. A programação iniciou na logo na chegada a Colônia, quando foi reunido o grupo local com o grupo PUC-PR para apresentações do grupo e do trabalho, imediatamente foi iniciado o treinamento das duas técnicas de laboratório, para extração da camada leucocitária, com o Fernando e o Felipe e das agentes de saúde pela Dra Flavia, para o preenchimento do questionário da entrevista, estes treinamentos duraram um dia de trabalho, porém era necessário termos a certeza que o grupo estava certo de suas funções e atividades, para que um erro não comprometesse toda a expedição. No segundo dia iniciou-se com entrevistas supervisionadas por pelos três alunos da PUC, juntamente com as agentes de saúde, e no fim do dia, estas fichas foram checadas pelo grupo da PUC nos registros médicos de prontuário que estavam armazenadas na unidade de saúde, estes pacientes tinham dados confirmados em três registros : prontuário, ficha de notificação compulsória e livro de registro da unidade de saúde . Os dados clínicos dos pacientes foram levantados e registrados juntamente com dados como: ano de diagnóstico (para posterior estudo de idade de diagnóstico), presença da vacina BCG, presença de reação reversa, classificação da doença e índice baciloscópio. Assim a expedição se decorreu até o décimo quinto dia, quando todos os pacientes coletados já estavam com os dados checados pela equipe. Foram priorizadas as entrevistas e a coleta de sangue das famílias já levantadas (122), de uma lista pré-existente cujo modelo adotado para recrutamento era de família simplex, ou seja, pai/mãe (afetados ou não) e filho afetado, porém foram incluídas também famílias que apareceram durante as visitas e que possuíam o perfil descrito e que não estavam na lista.

3. Expedição III:

- a. Período: 21 a 30 de Abril de 2006
 - b. Equipe: 04 integrantes – PUCPR
04 integrantes - UFPa
 - c. Objetivos: (i) Recrutamento fenotípico completo da população com visita sistemática a todos os domicílios e coletas de dados sociais e epidemiológicos segundo questionário (figura 01). O zoneamento desta expedição obedeceu a divisão já estabelecida na segunda expedição.
 - d. Descrição das atividades: A forma do recrutamento foi realizada através de questionários por entrevistadores experientes e treinados uniformemente, abordando domicílio-a-domicílio. Totalizando em 492 questionários coletados e recrutamento total da população da colônia do Prata. Foram 3 entrevistadores da PUC PR e 6 da UFPa. O grupo da UFPa , são alunos de iniciação científica da Professora Marília Brasil. Durante toda a terceira expedição o grupo que estava no Prata teve suporte à distância de Marcelo Mira e Ciane Mackert na PUC-PR.
4. Expedição IV
- a. Período: 20 ao dia 30 de Abril de 2007
 - b. Equipe: 04 integrantes – PUCPR
 - c. Objetivos: (i) Recrutamento fenotípico da população que estivesse faltando no grupo da expedição III, (ii) Coleta de sangue total para extração de DNA, estas foram algumas amostras que estariam faltando na segunda expedição, (iii) discussão dos dados epidemiológicos já levantados da população total com Professora Marília Brasil (epidemiologista).
 - d. Descrição das atividades: A população foi recrutada totalmente nesta expedição, foi coletado sangue que faltava na soroteca para extração de DNA.

Anexo 03- Parecer aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa

Anexo 04- Termo de Consentimento Livre Esclarecido

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Estudo de Fatores de Riscos Genéticos de Susceptibilidade do Hospedeiro à Hanseníase

A Pontifícia Universidade Católica do Paraná (PUCPR) estará realizando um estudo que irá investigar o papel da genética na susceptibilidade à hanseníase (lepra) e na gravidade da doença. Se bem sucedido, o projeto poderá facilitar o tratamento da hanseníase e melhorar a qualidade de vida dos pacientes, seus familiares e pessoas próximas. Este estudo será coordenado por Dr. Marcelo Távora Mira, professor adjunto e pesquisador do programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da PUCPR.

1) Métodos

Se você autorizar seu dependente a participar neste estudo, você responderá a uma entrevista com perguntas sobre dados pessoais, seu estilo de vida e sua saúde de seu dependente. Sob sua autorização, informações de prontuários clínicos também poderão ser lidas pelos cientistas e utilizadas no estudo.

2) Local do estudo

A unidade de origem deste estudo é o Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da PUCPR. Colaboração entre a PUCPR e outros institutos de pesquisa deverão aumentar as chances de sucesso e o impacto do estudo. Portanto, está sendo requerida sua autorização para o uso de informações de seu dependente em estudos da hanseníase envolvendo outras instituições. Sua autorização só valerá sob a condição de se manter o desenho, objetivos e metodologia do projeto original, além da avaliação e aprovação de eventuais alterações pelo Comitê de Ética da PUCPR.

3) Riscos Físicos para Saúde/Desconfortos

Não existem riscos físicos para saúde de seu dependente decorrente da participação neste estudo.

4) Alternativas

Se seu dependente estiver afetado por hanseníase, acesso a procedimentos médicos para diagnóstico e tratamento da doença será providenciado mesmo que você não autorize sua participação no estudo. Portanto, se você decidir não autorizar a participação do seu dependente, ou cessar sua participação no estudo a qualquer momento, todos os procedimentos para diagnósticos e tratamento médico serão mantidos pelo Hospital Santa Casa de Misericórdia da PUCPR e instituições colaboradoras.

Se seu dependente não estiver afetado pela hanseníase, sua decisão de autorizar ou não sua participação, ou de cessar a participação de seu dependente a qualquer momento, não irá interferir de nenhuma forma nos procedimentos médicos para diagnóstico ou tratamento da hanseníase que ele ou ela possa necessitar no futuro. Da mesma forma, sua decisão não irá refletir no acesso a procedimentos médicos necessários a algum familiar ou contato afetado pela hanseníase.

5) Custos para os participantes

No caso de você decidir autorizar a participação do seu dependente no estudo, você ou seu dependente não terão nenhum custo.

6) Benefícios

A longo prazo, resultados deste projeto podem facilitar a detecção de resistência ao tratamento da hanseníase, tornando possível evitar tratamentos inadequados. Além disso, espera-se que conhecimentos científicos adicionais sejam alcançados, com conseqüente melhoria do tratamento de pessoas afetadas pela hanseníase.

7) Reembolso

Nem você nem seu dependente serão reembolsados por participar deste estudo.

8) Confidenciabilidade dos dados

A participação em projetos de pesquisa pode resultar em perda de privacidade. Além disso, a descoberta de fatores de risco genéticos para hanseníase podem expor susceptibilidades de certos grupos de pessoas, possivelmente levando a outros ou certas empresas a considerar estes grupos diferentes de uma forma negativa. Entretanto, procedimentos serão adotados pelos responsáveis por este estudo no intuito de proteger a confidencialidade das informações que você fornecer e as informações produzidas pelo projeto. Nenhuma informação individual será tornada pública. As informações serão

codificadas e mantidas num local reservado o tempo todo. Somente os pesquisadores envolvidos neste estudo terão acesso às informações. Após o término deste estudo, as informações serão transcritas dos questionários para arquivos de computador, mantidos em local restrito com acesso permitido apenas aos mesmos pesquisadores. Os dados deste estudo poderão ser discutidos com pesquisadores de outras instituições, mas nenhuma identificação será fornecida.

CONSENTIMENTO

Estudo de Fatores de Riscos Genéticos de Susceptibilidade do Hospedeiro à Hanseníase

Você receberá uma cópia deste Termo de Consentimento para mantê-lo consigo. Se você tiver qualquer dúvida no futuro sobre a participação de seu dependente neste estudo, você pode e deve utilizar os seguintes meios de contato com o pesquisador responsável:

Dr. Marcelo Távora Mira
 Telefone: (41) 3271-2618
 Celular: (41) 9164-4045
 E-mail: m.mira@pucpr.br

A PARTICIPAÇÃO EM PESQUISA É VOLUNTARIA

Você tem o direito de não autorizar a participação de seu dependente, ou mesmo de cessar a participação de seu dependente do estudo em qualquer momento que queira, sem riscos para o tratamento médico dele/dela. Se você autoriza a participação do seu dependente, você deve assinar ou fornecer sua impressão digital na linha apropriada abaixo.

Se você autoriza a participação de seu dependente no estudo, permitirá que seu endereço e telefone sejam anotados em uma folha separada, para facilitar contato quando necessário. Como já foi esclarecida anteriormente, toda informação, pessoal será mantida em sigilo.

Nome completo do dependente	nº do prontuário
Assinatura ou impressão digital do responsável	Nome completo e nº do prontuário
Assinatura do entrevistador	Nome do entrevistador
Assinatura testemunha 1	Assinatura testemunha 2

____/____/____
Data

Anexo 05 – Instrumento de coleta de dados

QUESTIONÁRIO DE ENTREVISTANº do Questionário: Setor da Colônia: Nº de Indivíduos na Família:

Nome do Entrevistador: _____

Logradouro: _____

Tipo de Casa: Abastecimento
de Água: Nº de Cômodos: Nº de
Afetados:

Nº	Nome Completo	Pai	Mãe	Sexo	Data de Nascim.	Idade	Afetado	Cor/Raça	Comorbidades	Nasceu Colônia	Tempo na Colônia	Local de Origem
1												
2												
3												
4												
5												
6												
7												
8												
9												
10												
11												
12												

Nº	Fuma	Hábitos Sociais			Drogas	B. Alcoólicas			Sócio-Econômico		Estado Civil	Parkinson	Parentes Relacionados na Colônia:
		A	B	C		A	B	C	Renda (R\$)	Escolaridade			
													1 Família:
1													2 Família:
2													3 Família:
3													4 Família:
4													5 Família:
5													6 Família:
6													7 Família:
7													
8													
9													
10													
11													
12													

Suspeita de Novos Casos: Sim
 Não

Casos de Hanseníase Relatados (Parentesco Desconhecido): _____

Anexo 06 – Guia de referência para preenchimento do instrumento de coleta de dados

Tipo de Casa:			Hábitos Sociais:		
1 Alvenaria			A		
2 Madeira			B (Local frequentado)		
3 Barro			1 - Sim		
4 Outro (Descrever)			2 - Não		
5 N/S			1 - Sair para Festas		
Abastecimento de Água:			2 - Ir à Igreja		
1 Rede Geral			3 - Ir ao Bar		
2 Poço ou Nascente			4 - Ir à Escola		
3 Outro (Descrever)			5 - Trabalho		
4 N/S			6 - Outros(Descrever)		
Sexo:			Drogas:		
1 Masculino			1 Sim		
2 Feminino			2 Não		
Afetado:			3 N/S		
0 Sim			Estado Civil:		
1 Não			1 Solteiro		
Comorbidades:			2 União estável		
1 Nenhuma			3 Viúvo		
2 Hepatite Viral			4 Outro (Descrever)		
3 Meningite Bacteriana			Bebidas Alcoólicas:		
4 Varicela			A		
5 Sarampo			B (Frequência de consumo)		
6 Dengue			C (Qtd de dose/dia)		
7 Paralisia Infantil			(1) - Sim		
8 Leptospirose			(2) - Não		
9 Tuberculose			(1)- Nenhuma		
10 Malária			(2)- Uma vez por mês		
11 HIV			(3)- 2 a 4 vezes por mês		
12 Leishmania			(4)- 2 a 3 vezes por semana		
13 Chagas			(5)- 4 ou mais vezes por semana		
14 Febre Amarela			(6) 10 ou mais		
15 Outro (Decrever)			Sócio-Econômico:		
16 N/S			<u>Renda (Familiar):</u>		
Nasceu na Colônia:			1 De 0 até 50,00 Reais		
1 Sim			2 De 50,00 até 99,00 Reais		
2 Não			3 De 100,00 até 199,00 Reais		
3 N/S			4 De 200,00 até 299,00 Reais		
Fumo:			5 De 300,00 até 399,00 Reais		
1 Sim			6 De 400,00 até 500 Reais		
2 Não			7 Outro (Descrever)		
3 N/S			<u>Escolaridade (Individual):</u>		
			8 Analfabeto		
			9 Primário Completo		
			10 Primário Incompleto		
			11 Ginásio Completo		
			12 Ginásio Incompleto		
			13 Colegial Completo		
			14 Colegial Incompleto		
			15 Outro (Descrever)		
			16 N/S		
Cor ou Raça:					
1	Branca:	Pele branca; cabelo liso ou ondulado fino (de louro a negro); nariz estreito e proeminente; lábios finos (ou de espessura mediana).			
2	Negro:	Pele castanho-escuro ou negra; cabelo ondulado, encarapinhado ou em anel, geralmente escuro; nariz largo ou achatado.			
3	Amarela:	Pele branco-amarela; olhos oblíquos, repuxados.			
4	Parda:	Pele de coloração entre branca e negra ("mulato", "moreno"); traços evidenciando miscigenação; impossibilidade de incluir o indivíduo nas categorias "branco, negro ou amarelo". Inclui-se: mulata, cabocla, cafuza, mameluca ou mestiça de preto com pessoa de outra cor ou raça.			
5	Índigena:	Considera-se nesta categoria quem se declarou indígena ou índia.			
6	N/S				
Parkinson					
1	2	3	1 = Sim 2 = Não 3 = N/S		