

JUREMA GUERRIERI BRANDÃO

**ACURÁCIA DIAGNÓSTICA DO USO DA SOROLOGIA ANTI-PGL-1 E DA
REAÇÃO EM CADEIA DA POLIMERASE EM TEMPO REAL PARA O
DIAGNÓSTICO DA HANSENÍASE EM CONTACTANTES**

BRASÍLIA
2025

UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS MÉDICAS

JUREMA GUERRIERI BRANDÃO

**ACURÁCIA DIAGNÓSTICA DO USO DA SOROLOGIA ANTI-PGL-1 E DA
REAÇÃO EM CADEIA DA POLIMERASE EM TEMPO REAL PARA O
DIAGNÓSTICO DA HANSENÍASE EM CONTACTANTES**

Tese de Doutorado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas da Universidade de Brasília para a obtenção do título de doutor em Ciências Médicas, na área de concentração: Ciências Aplicadas em Saúde.

Orientador: Prof. MD. PhD. **Ciro Martins
Gomes**

Coorientador: Dr. Alexandre Casimiro de
Macedo

BRASÍLIA
2025

FICHA CATALOGRÁFICA

Ficha catalográfica elaborada automaticamente,
com os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

Ga Guerrieri Brandão, Jurema
Acurácia diagnóstica do uso da sorologia anti-PGL-1 e da reação em cadeia da polimerase em tempo real para o diagnóstico da hanseníase em contactantes / Jurema Guerrieri Brandão; orientador Ciro Martins Gomes; co-orientador Alexandre Casimiro de Macedo. Brasília, 2025.
99 p.

Tese(Doutorado em Ciências Médicas) Universidade de Brasília, 2025.

1. Hanseníase. 2. Contato domiciliar. 3. Vigilância de contato. 4. Sorologia. 5. Reação em cadeia da polimerase em tempo real. I. Martins Gomes, Ciro, orient. II. Casimiro de Macedo, Alexandre, co-orient. III. Título.

Jurema Guerrieri Brandão

**ACURÁCIA DIAGNÓSTICA DO USO DA SOROLOGIA ANTI-PGL-1 E DA
REAÇÃO EM CADEIA DA POLIMERASE EM TEMPO REAL PARA O
DIAGNÓSTICO DA HANSENÍASE EM CONTACTANTES**

BANCA EXAMINADORA

Presidente

Professor Dr. Ciro Martins Gomes
Universidade de Brasília - UnB

Membros

Dr. Agenor de Castro Moreira dos Santos Júnior
Universidade de Brasília - UnB

Dra. Andrea de Faria Fernandes Belone
Instituto Lauro de Souza Lima

Dra. Elaine Silva Nascimento Andrade
Fiocruz/Ceará

Suplente

Renata Velôzo Timbó
Universidade de Brasília - UnB

Brasília

2025

*À memória de Marly Araújo, que lutou bravamente para melhoria da atenção e
qualidade de vida das pessoas acometidas pela hanseníase no Distrito Federal.
Marly, sua partida deixou muitos órfãos.*

AGRADECIMENTOS

À Deus, por me dá força e por ter sempre iluminado o meu caminho ao longo desta trajetória;

Ao meu orientador Prof. Dr. Ciro Martins Gomes, obrigada por me incentivar a sair da zona de conforto e adentrar em um novo mundo de possibilidades. Por acreditar no meu potencial e por suas valiosas orientações e ensinamentos. Sua expertise, sua paixão pela ciência e seu cuidado e dedicação aos pacientes são inspiradores. Agradeço por todas as lições aprendidas ao longo desta caminhada;

Ao meu coorientador Dr. Alexandre Casimiro de Macedo, pela amizade e incentivo constante. As sugestões, discussões e conhecimentos compartilhados foram valiosos para a construção deste trabalho;

Aos primeiros pacientes de hanseníase que atendi durante a minha jornada como enfermeira. Com vocês, aprendi não apenas a exercer a profissão, mas também a buscar sempre mais conhecimento e a me aprimorar continuamente;

Aos profissionais do Ambulatório de Dermatologia do Hospital Universitário de Brasília – HUB, pelo acolhimento, dedicação durante o atendimento e pelo encaminhamento dos contatos para avaliação;

Ao meu querido trio da equipe de enfermagem do Ambulatório de Dermatologia do Hospital Universitário de Brasília – HUB, Naiara, Luciene e Michele. Meninas, obrigada pelo apoio imensurável, desde o recrutamento dos contatos, até a realização das coletas. Vocês foram incríveis e estarão sempre no meu coração;

Às técnicas do Laboratório de Dermatologia da UnB, Luciana e Renata, expresso todo o meu agradecimento e carinho. Sou imensamente grata pela paciência, cuidado e amizade. Obrigada por segurarem minha mão e me proporcionarem tantas oportunidades de aprendizado ao longo do caminho;

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – CAPES, pelo apoio e financiamento aos Programas de Pós-Graduação;

A Universidade de Brasília – Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas, pela oportunidade de aperfeiçoar meus conhecimentos por meio do doutorado;

Ao Ministério da Saúde, especialmente à Coordenação Geral de Vigilância da Hanseníase e Doenças em Eliminação, pela oportunidade de crescimento profissional e pessoal;

Aos pacientes de hanseníase que, com generosidade, aceitaram trazer seus contatos e a estes, por aceitarem fazer parte desta pesquisa;

Ao George Jo Bezerra Sousa, Líbia Roberta de Oliveira Souza e Patrícia Barbosa, pelo apoio e colaboração nas análises estatísticas;

Aos meus familiares e amigos pelo apoio, paciência e compreensão pelas minhas ausências e momentos de imersão. É enriquecedor saber que posso contatar com vocês;

Aos meus irmãos, Rosana Guerrieri Brandão e Raphael Guerrieri Brandão, pela união, cumplicidade e torcida em cada etapa desta conquista;

Aos meus pais Casimiro Rocha Brandão e Luzia Jane Guerrieri Brandão. Obrigada pelo apoio e amor incondicional, que foram essenciais para que eu superasse cada desafio. O incentivo à educação dos seus filhos foi um diferenciador para esta conquista. Estendo esse êxito igualmente a vocês;

À minha avó, Nadyr Simões Guerrieri (*in memoriam*), Vó, obrigada por tudo. Seu exemplo de dedicação e força foi fundamental para que eu chegasse até aqui. Minhas conquistas sempre trarão em si a marca da sua existência e a profunda influência que teve em minha vida.

*“Comece fazendo o que é necessário, depois o que é possível, e de repente você
estará fazendo o impossível”.*

São Francisco de Assis

RESUMO

Introdução: A hanseníase é uma doença infectocontagiosa, crônica, causada pelo, *Mycobacterium leprae* e pelo *Mycobacterium lepromatosis*, classificada como a segunda infecção micobacteriana mais prevalente a causar doença ativa em humanos. O diagnóstico da doença ainda é essencialmente clínico. A utilização de testes laboratoriais representa uma importante ferramenta complementar para o diagnóstico correto e precoce da hanseníase. Em 2022, o Sistema Único de Saúde brasileiro deu um passo significativo ao publicar seu primeiro Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Hanseníase (PCDT). **Objetivo:** O presente projeto tem como objetivo principal testar, na prática clínica, a acurácia da sorologia point-of-care Bioclin FAST ML FLOW Hanseníase e do teste XGEN MASTER LEPRAE, no diagnóstico da hanseníase em contactantes de casos índice. **Método:** Foi realizado um estudo de acurácia diagnóstica, com pacientes classificados como contato domiciliar de hanseníase, atendidos no Hospital Universitário de Brasília entre setembro de 2022 a agosto de 2024. Foram avaliados o teste rápido sorológico Bioclin FAST ML FLOW Hanseníase e o teste molecular Kit XGEN MASTER LEPRAE em amostras de raspados intradérmicos. **Resultados:** Foram incluídos 314 contatos domiciliares de casos índice de hanseníase. Vinte e dois contatos domiciliares (7%) foram diagnosticados com hanseníase. O teste Bioclin FAST ML FLOW demonstrou acurácia diagnóstica de 72,84%, sensibilidade de 45,45% e especificidade de 74,91%. O Kit XGEN MASTER LEPRAE apresentou acurácia diagnóstica de 94,47%, sensibilidade de 42,11% e especificidade de 100%. O incremento na detecção com a incorporação dos testes índices foi de 26,65%, em comparação ao critério diagnóstico padrão preconizado. A proporção de novos casos detectados por meio de “exame de contato” aumentou significativamente (78,1%) na última década, sendo mais expressivo nos três anos posteriores a incorporação do Teste Rápido ML-FLOW. **Conclusões:** Este estudo evidenciou os benefícios da utilização combinada dos testes ML-FLOW e XGEN com o exame clínico na avaliação de contatos domiciliares de hanseníase. Com reprodutibilidade satisfatória e alinhados às expectativas dos fabricantes, os testes, embora não tenham se mostrado adequados como ferramentas diagnósticas independentes nesta avaliação, revelaram-se promissores na detecção precoce da hanseníase quando utilizados de forma combinada com o exame clínico. A combinação de métodos aumentou a sensibilidade diagnóstica, favorecendo a identificação de mais casos e contribuindo para a redução da carga da doença, das complicações associadas ao diagnóstico tardio e para o controle da transmissão.

Palavras-chaves: Hanseníase; contato domiciliar; vigilância de contato; sorologia; reação em cadeia da polimerase em tempo real.

ABSTRACT

Introduction: Leprosy is a chronic, infectious disease caused by *Mycobacterium leprae* and *Mycobacterium lepromatosis*, classified as the second most prevalent mycobacterial infection causing active disease in humans. The diagnosis of the disease remains primarily clinical. The use of laboratory tests represents an important complementary tool for the correct and early diagnosis of leprosy. In 2022, the Brazilian Unified Health System took a significant step by publishing its first Clinical Protocol and Therapeutic Guidelines for Leprosy (PCDT). **Objective:** This project aims to test, in clinical practice, the accuracy of the point-of-care serological test Bioclin FAST ML FLOW Leprosy and the XGEN MASTER LEPRAE test in diagnosing leprosy in contacts of index cases. **Method:** A diagnostic accuracy study was conducted with patients classified as household contacts of leprosy, treated at the University Hospital of Brasília between September 2022 and August 2024. The Bioclin FAST ML FLOW Leprosy rapid serological test and the molecular XGEN MASTER LEPRAE test were evaluated using samples of intradermal scrapings. **Results:** A total of 314 household contacts of leprosy index cases were included. Twenty-two household contacts (7%) were diagnosed with leprosy. The Bioclin FAST ML FLOW test demonstrated a diagnostic accuracy of 72.84%, sensitivity of 45.45% and specificity of 74.91%. The XGEN MASTER LEPRAE Kit showed a diagnostic accuracy of 94.47%, sensitivity of 42.11% and specificity of 100%. The increase in detection rate with the incorporation of index tests was 26%, compared to the recommended standard diagnostic criteria. The proportion of new cases detected through "contact examination" has significantly increased (by 78.1%) over the last decade, with a more pronounced rise in the three years following the incorporation of the ML-FLOW Rapid Test. **Conclusions:** This study highlighted the benefits of combining the ML-FLOW and XGEN tests with clinical examination in the assessment of household contacts of leprosy. With satisfactory reproducibility and aligned with the manufacturers' expectations, the tests, although not suitable as standalone diagnostic tools in this evaluation, proved promising for the early detection of leprosy when used in conjunction with clinical examination. The combination of methods increased diagnostic sensitivity, favoring the identification of more cases and contributing to the reduction of disease burden, complications associated with late diagnosis, and transmission control.

Keywords: Leprosy; household contacts; contact surveillance; serology; real-time polymerase chain reaction.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Distribuição espacial dos novos casos de hanseníase, por país, detectados em 2023	20
Figura 2 - Número e taxa de detecção geral dos casos novos de hanseníase. Brasil; 2014 a 2023	21
Figura 3 - Número e taxa de detecção dos casos novos de hanseníase em menores de 15 anos. Brasil; 2014 a 2023.....	22
Figura 4 - Genoma circular do <i>Mycobacterium leprae</i> mostrando a posição e orientação dos prováveis genes funcionais e sequências repetitivas	25
Figura 5 - Diagrama de estudo do fluxo dos participantes ao longo do estudo	52
Figura 6 - Curva padrão para a quantificação do <i>M. leprae</i> . qPCR direcionada ao RLEP (RLEP-PCR) (teste padrão de referência)	63
Figura 7 - Curva padrão para a quantificação da qPCR beta globulina humana (teste padrão de referência)	64
Figura 8 - Curva ROC Comparativa dos testes diagnósticos considerando o padrão de referência e os testes índices 1 e 2.....	69
Figura 9 - Número de casos novos e proporção de casos diagnosticados por exame de contatos. Brasil, 2014 a 2024*.....	69

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Escala Logarítmica de Ridley	34
Tabela 2 - Características demográficas e clínicas dos contatos domiciliares avaliados no período de setembro de 2022 a agosto de 2024, separados por status da doença.	53
Tabela 3 - Resultados dos testes utilizados como padrão de referência composto para a definição de caso de hanseníase entre contatos domiciliares	55
Tabela 4 - Associação de características sociodemográficas e clínicas com teste índice 1 reagente entre contactantes de hanseníase. Setembro de 2022 a agosto de 2024	56
Tabela 5 - Características clínicas dos contatos domiciliares com diagnóstico de hanseníase e teste índice 1 reagente. Setembro de 2022 a agosto de 2024	57
Tabela 6 - Propriedade diagnóstica do teste índice 1	59
Tabela 7 - Características clínicas dos contatos domiciliares com diagnóstico de hanseníase e teste índice 2 reagentes. Setembro de 2022 a agosto de 2024.....	60
Tabela 8 - Propriedade diagnóstica do teste índice 2	61
Tabela 9 - Quantificação absoluta e relativa das amostras qPCR direcionada ao RLEP (teste padrão de referência)	62
Tabela 10 - Dados demográficos e clínicos dos contatos domiciliares de casos índice de hanseníase e desfecho dos critérios utilizados para compor o padrão de referência e os testes índices	66
Tabela 11 - Detecção de novos casos de hanseníase entre contatos, por critério diagnóstico, considerando o padrão de referência e os testes índices 1 e 2	67

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 - Interpretação dos resultados do raspado intradérmico. Kit XGEN MASTER LEPRAE	48
---	----

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ANVISA	- Agência Nacional de Vigilância Sanitária
BAAR	- Bacilo álcool-ácido resistente
DNA	- Ácido desoxirribonucleico
DTNs	- Doenças Tropicais Negligenciadas
GIF	- Grau de Incapacidade Física
HE	- Hematoxilina-eosina
HUB	- Hospital Universitário de Brasília
IB	- Índice Baciloscópico
IgG	- Imunoglobulina G
IgM	- Imunoglobulina M
MB	- Multibacilar
MS	- Ministério da Saúde
OMS	- Organização Mundial da Saúde
PB	- Paucibacilar
PCDT	- Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas
PCR	- Reação em cadeia da polimerase
PGL-1	- Glicolípido Fenólico-1
PQT-U	- Poliquimioterapia
PCR	- Reação em cadeia da polimerase
qPCR	- Reação em cadeia da polimerase em tempo real
SINAN	- Sistema de Informação de Agravos de Notificação

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	16
2 REFERENCIAL TEÓRICO.....	18
2.1 HISTÓRICO	18
2.2 ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS	19
2.3 AGENTE CAUSADOR	23
2.4 TRANSMISSÃO	25
2.5 DIAGNÓSTICO	27
2.6 FORMAS CLÍNICAS E RESPOSTA IMUNE	28
2.7 EXAMES COMPLEMENTARES AO DIAGNÓSTICO	30
2.7.1 Exames sorológicos.....	31
2.7.2 Exames parasitológicos	33
2.7.3 Exames moleculares	34
2.8 VIGILÂNCIA DE CONTATOS	35
3 JUSTIFICATIVA.....	39
4 OBJETIVOS.....	40
4.1 OBJETIVO GERAL	40
4.1 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	40
5 MATERIAIS E MÉTODOS	41
5.1 TIPO, LOCAL E PERÍODO DO ESTUDO	41
5.2 CÁLCULO AMOSTRAL.....	41
5.3 DEFINIÇÃO DE CONTATO	42
5.4 CRITÉRIO DE INCLUSÃO	42
5.5 CRITÉRIO DE EXCLUSÃO	42
5.6 DEFINIÇÃO DE CASO – PADRÃO DE REFERÊNCIA.....	42
5.6.1 Exame clínico	43
5.6.2 Avaliação Neurológica Simplificada.....	43
5.6.3 Exames complementares – Padrão de referência.....	44
5.7 TESTE ÍNDICE.....	45

5.7.1 Teste Índice 1 (Bioclin FAST ML FLOW Hanseníase).....	46
5.7.2 Teste Índice 2 (Kit XGEN MASTER LEPRAE).....	47
5.8 MONITORAMENTO DA AVALIAÇÃO D CONTATOS	48
5.9 ANÁLISE ESTATÍSTICA	49
5.10 CONSIDERAÇÕES ÉTICAS	50
6 RESULTADO	51
6.1 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS E POPULACIONAIS.....	51
6.2 RESULTADO DOS TESTES.....	54
6.2.1 Padrão de referência.....	54
6.2.2 Teste Índice 1 (Bioclin FAST ML FLOW Hanseníase).....	55
6.2.3 Teste índice 2 (Kit XGEN MASTER LEPRAE)	59
6.2.3.4 Avaliação Comparativa dos Testes Índices 1 e 2 versus o Padrão de Referência no Diagnóstico de Hanseníase	64
6.3 ANÁLISE TEMPORAL E IMPACTO DO TESTE RÁPIDO ML-FLOW NA AVALIAÇÃO DE CONTATOS NA HANSENÍASE	68
7 DISCUSSÃO	70
8 CONCLUSÃO	82
REFERÊNCIAS.....	84
APÊNDICE A.....	91
APÊNDICE B.....	93
ANEXO A	95
ANEXO B	96
ANEXO C	97

1 INTRODUÇÃO

A hanseníase é uma das doenças infecciosas mais antigas da humanidade, com grande potencial para causar incapacidades físicas, além de impactos psicológicos e sociais, tanto para as pessoas acometidas pela hanseníase, quanto para seus familiares e comunidade. A doença continua a ser motivo preocupação na saúde pública mundial, visto que, apesar de todos os esforços para eliminação da doença nas últimas três décadas, não foi possível concretizar este objetivo (Malathi; Thappa, 2013).

O diagnóstico e o tratamento precoce, além do rastreamento, com avaliação de todos os contatos dos pacientes diagnosticados com hanseníase, são medidas recomendadas pela Organização Mundial de Saúde (OMS), como estratégias para a quebra da cadeia de transmissão, e enfrentamento ao estigma e à discriminação que permeiam a pessoa acometida pela doença. (World Health Organization, 2021).

O Brasil é um país de elevada carga da doença, ocupando o segundo lugar no mundo, em número absoluto de casos, atrás apenas da Índia (WHO, 2024). O diagnóstico da doença ainda hoje é realizado essencialmente pela identificação de sinais e sintomas clínicos. Desta forma o diagnóstico baseado apenas em observação clínica pode incorrer em erros, uma vez que a hanseníase pode apresentar sinais e sintomas muito semelhantes a outras dermatoses (Talhari s et al., 2006).

A utilização de testes laboratoriais rápidos e que possam ser realizados de forma complementar ao exame clínico, no ponto de atendimento ao paciente (*point of care*) ou ainda testes baseados em técnicas de biologia molecular, representam uma importante ferramenta para o diagnóstico correto e precoce da hanseníase, evitando o surgimento de incapacidades físicas e deformidades, frequentemente observadas quando o diagnóstico é realizado tardiamente (Gómez et al., 2018; Rodrigues; Lockwood, 2011).

O Ministério da Saúde (Brasil, 2022a) deu um passo significativo ao publicar seu primeiro Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) para Hanseníase. Os PCDTs são baseados nas melhores evidências científicas disponíveis e em avaliações econômicas rigorosas, ressaltando a importância da relação custo-efetividade, que é crucial para a adoção de novas tecnologias dentro do Sistema Único de Saúde.

Neste contexto, em 2022 foram incluídos no elenco dos exames de apoio diagnóstico para hanseníase, o teste rápido imunocromatográfico para detecção de anticorpos IgM contra o *M. leprae*, e o teste de biologia molecular para detecção de *M. leprae* em biópsia de pele ou nervo (Brasil, 2022a).

A incorporação de novas tecnologias diagnósticas e terapêuticas, alinhada às diretrizes baseadas em evidências, contribui para a melhoria da qualidade de vida dos pacientes e para o fortalecimento das ações de controle da hanseníase no Brasil. Além disso, o monitoramento contínuo dos testes recentemente incorporados, é fundamental para garantir sua efetividade na prática clínica e possibilitar ajustes necessários para otimizar a precisão diagnóstica e a tomada de decisão seja para o manejo da doença ou para fortalecimento das ações de vigilância e eliminação da transmissão da doença.

2 REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 HISTÓRICO

A hanseníase é uma doença infectocontagiosa, crônica, causada pelo bacilo álcool-ácido resistente, *Mycobacterium leprae* ou pelo *Mycobacterium lepromatosis*. Classificada como uma das doenças infecciosas mais antigas que afetam os seres humanos, continua sendo, principalmente no Brasil, um grande problema de saúde pública (Araujo et al., 2016; Brasil, 2017).

Nas mais diversas civilizações, a hanseníase já foi denominada por diferentes sinonímias. Algumas destas denominações são: *Morbus phenicius*, *Elephantiasis graecorum*, *Lepra arabum*, *Jusdam*, *Mal de São Lázaro*, *Maalzen dos Alemães*, *Spedaskld da Scandinavia*, *Morféa*, *Fogo de Santo Antônio*, *Malrosse*, *Kakoba* e *Mal de Hansen* (Serviço Nacional de Lepra-Brasil, 1960). Em 1873, o bacilo causador da hanseníase foi descrito pela primeira vez pelo médico norueguês Gerhard Armauer Hansen (Foss, 1999; Gomes, 2000). Porém, muito antes da descrição do agente causador, ainda na antiguidade, já haviam relatos de diversos textos de doenças com características muito parecidas com a da hanseníase (Eidt, 2004). Um destes textos foi encontrado, no Egito, em um papiro da época do faraó Ramsés II (Elionai et al., 2014).

A exatidão do local de seu surgimento gera controvérsias até os dias de hoje. Alguns estudiosos acreditam que sua origem pode ter sido na África Oriental e no Oriente Médio e, posteriormente, com as migrações populacionais espalhou-se para outros territórios no mundo. Acredita-se que sua chegada no continente Americano foi devida à vinda dos europeus ou dos norte africanos (Eidt, 2004; Monot et al., 2005).

No Brasil, a hanseníase foi disseminada por meio da chegada dos colonizadores portugueses. Os escravos africanos e os povos europeus contribuíram para a sua disseminação pelo território (Monteiro, 1987; Terra, 1926). O primeiro caso da doença foi notificado no Brasil em 1600, na cidade do Rio de Janeiro, local onde foi criado o primeiro lazareto que era destinado a abrigar pessoas diagnosticadas com hanseníase (Opromolla, 2000).

2.2 ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS

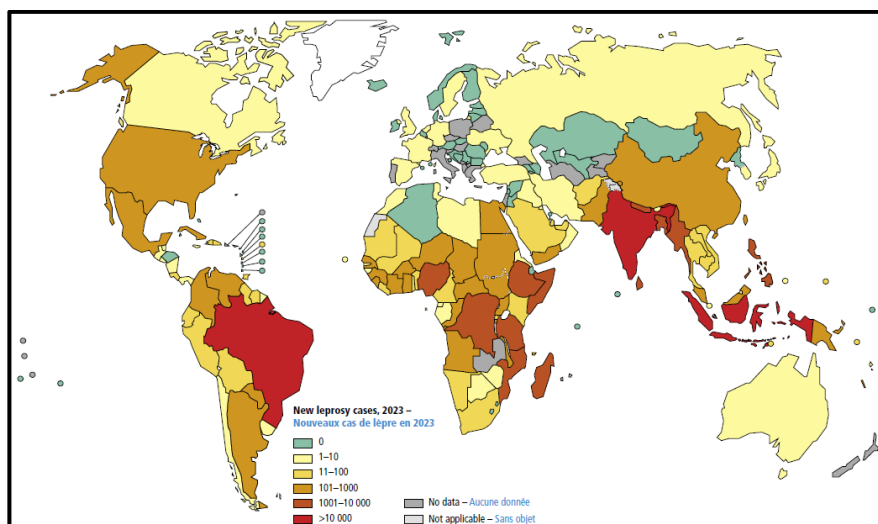
A hanseníase compõe a lista das 20 doenças tropicais negligenciadas (DTNs) classificadas pela OMS (WHO, 2024). É uma doença que ainda hoje se caracteriza como importante problema de saúde pública, mesmo após décadas de introdução da poliquimioterapia e redução considerável da carga da doença. (Brasil, 2021c).

A distribuição da hanseníase acontece de maneira heterogênea, tendo grande relação com às condições socioeconômicas, uma vez que possui agravantes inerentes, principalmente, as populações mais vulneráveis, além de ser marcada pela repercussão psicológica geradas pelas deformidades e incapacidades físicas decorrentes do processo de adoecimento (Brasil, 2021c; Pescarini et al., 2018).

O número global de casos de hanseníase apresentou uma redução significativa em 2020 em decorrência do surgimento da pandemia do COVID-19. Esta redução acompanhou os anos de 2021 e 2022 iniciando uma retomada no número de casos notificados a partir de 2023. Contudo, esse número ainda não retornou aos patamares dos anos anteriores a pandemia (WHO, 2024).

No ano de 2023, a taxa de detecção da hanseníase registrada pela Organização Mundial de Saúde, foi de 22,7 casos por 1 milhão de habitantes, com 182.815 casos novos diagnosticados. No mesmo ano, foram detectados 1.322 casos novos em menores de 15 anos de idade, que corresponde a uma taxa de detecção de 3,9 casos por milhão de habitantes, e 9.729 casos com grau 2 de incapacidade física (GIF2) e taxa de detecção de grau 2 de 1,2 por 1 milhão de habitantes (WHO, 2024).

Índia, Brasil e Indonésia foram responsáveis por aproximadamente 80% das notificações de hanseníase no mundo, cada um reportando mais de 10.000 mil casos novos no ano, mantendo a tendência de concentração observada em anos anteriores (Figura 1). A Índia foi o país que mais reportou casos novos em 2023, com aproximadamente 59% do total global. A região das Américas respondeu por 13,6% das notificações, com 24.773 casos novos, dos quais 22.773 ocorreram no Brasil (91,95%) Esse cenário coloca o país como o segundo país com maior número de casos no mundo (WHO, 2024).



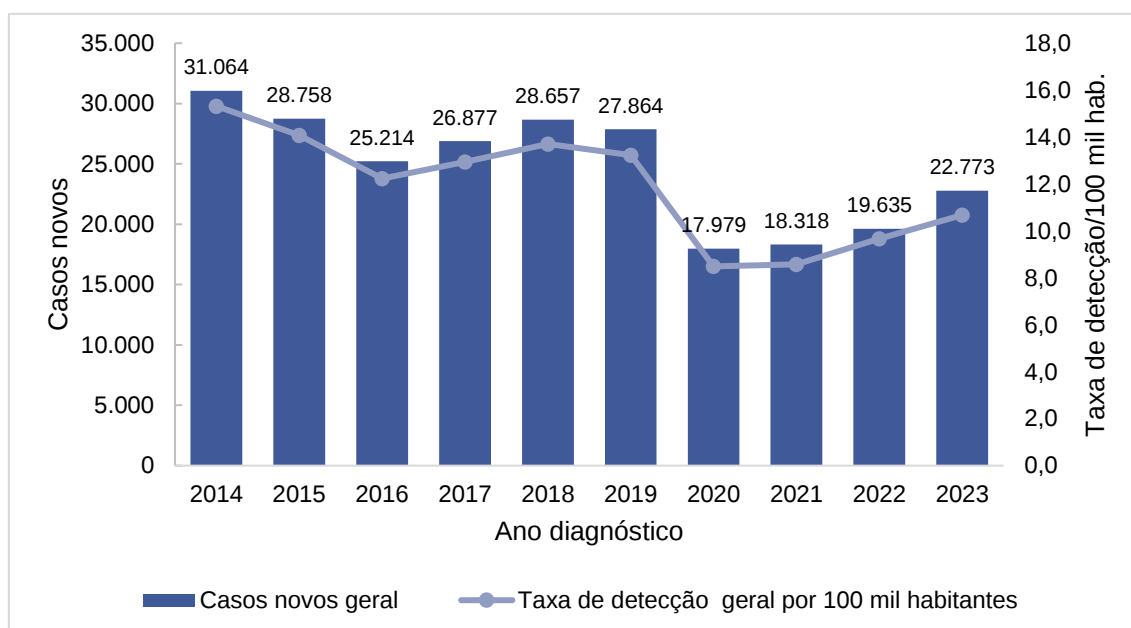
Fonte: WHO/2024

Figura 1 – Distribuição espacial dos novos casos de hanseníase, por país, detectados em 2023

O Brasil acompanhou redução do número de novos casos globais da hanseníase, com acentuação do percentual de redução dos casos nos anos de 2020, 2021 e 2022, e discreta retomada na detecção do número de casos a partir de 2023, acompanhando o cenário mundial (Brasil, 2025).

No ano de 2023, a taxa de detecção de casos novos diagnosticados no Brasil, foi de 10,7 para cada 100 mil habitantes, o que corresponde ao total de 22.773 casos novos detectados. Destes, 958 casos foram diagnosticados em menores de 15 anos de idade, com taxa de detecção de 2,18 casos por 100 mil habitantes (Figura 2 e 3). Dos casos diagnosticados, 11,2% foram diagnosticados com grau 2 de incapacidade física, o que sinaliza o diagnóstico tardio da doença (Brasil, 2025).

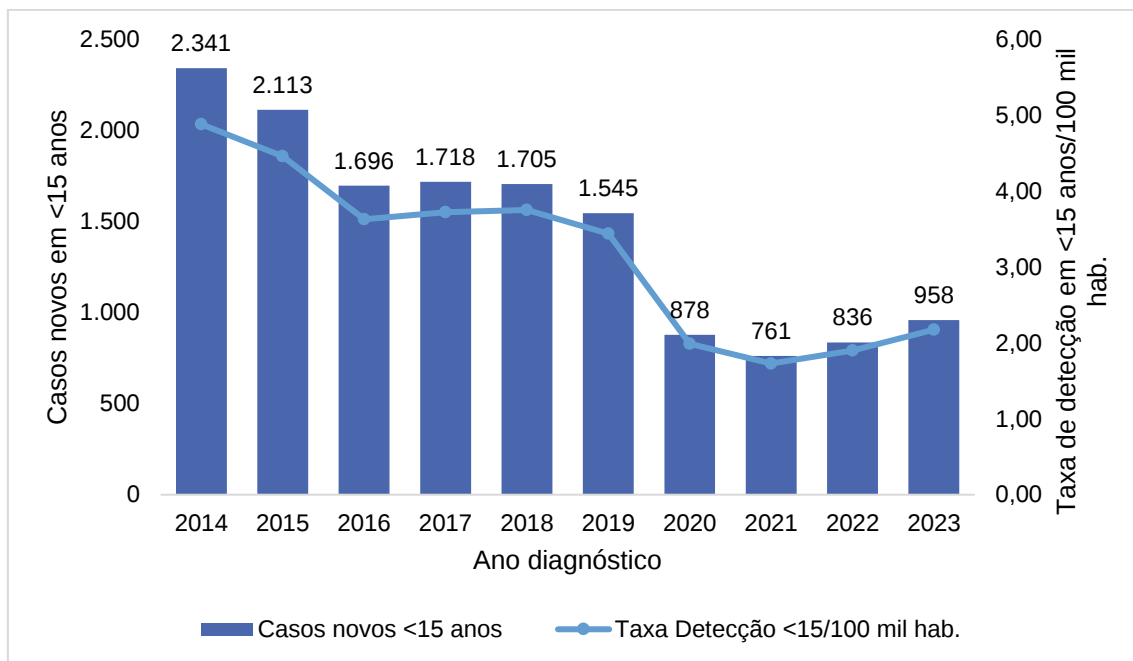
O Brasil apresenta uma distribuição desigual da hanseníase entre as macrorregiões, estados e municípios, sendo mais prevalente nas regiões Norte, Nordeste e Centro-Oeste. Em 2023, os estados com as maiores taxas de detecção foram Mato Grosso com 129,7 casos por 100 mil habitantes e Tocantins com 63,2 casos por 100 mil habitantes, ambos classificados como hiperendêmicos. Por outro lado o Rio Grande do Sul apresentou a menor taxa do Brasil com 0,6/100 mil hab., caracterizando-se como uma área de baixa endemicidade (Brasil, 2025).



Fonte: Boletim Epidemiológico Hanseníase 2025

Figura 2 – Número e taxa de detecção geral dos casos novos de hanseníase. Brasil; 2014 a 2023

O diagnóstico da hanseníase entre a população menor de 15 anos representa um sinalizador importante na vigilância epidemiológica da doença. Quando casos de hanseníase são diagnosticados em crianças e adolescentes, isso sugere que a transmissão ativa da doença está ocorrendo na comunidade. É um sinal de alerta para a saúde pública, indicando a necessidade de ações imediatas para interromper a transmissão da doença. No Brasil, durante os últimos 10 anos foram diagnosticados 14.551 casos novos da doença nessa faixa etária, demonstrando necessidade de estratégias com abordagem multifacetadas para o enfrentamento da doença. (Figura 3) (WHO, 2024); Brasil, 2025).



Fonte: Boletim Epidemiológico Hanseníase 2025

Figura 3 – Número e taxa de detecção dos casos novos de hanseníase em menores de 15 anos. Brasil; 2014 a 2023

Os contactantes dos casos índice de hanseníase configuram-se como a principal população alvo para a redução da carga da doença. O exame de contato contempla uma das principais estratégias de controle da endemia, haja visto que a convivência familiar configura como um dos principais fatores associados ao adoecimento (Penna et al., 2016).

O exame de contato é uma ferramenta crucial para a eliminação da transmissão da doença. Por ser uma doença crônica, o exame no contato visa identificar precocemente novos casos entre indivíduos que convivem ou conviveram com pacientes diagnosticados. A detecção precoce é essencial para iniciar o tratamento imediato, reduzindo a transmissão e prevenindo complicações graves (WHO, 2021).

2.3 AGENTE CAUSADOR

O *M. leprae* foi descoberto no ano de 1873 pelo norueguês Gerhard Henrik Armauer Hansen, sendo a primeira bactéria relacionada a uma doença infecciosa e por essa razão recebeu a denominação de Bacilo de Hans em homenagem ao seu descobridor (Diório, 2014). *M. leprae* pertence à classe dos *Actinobacteria*, ordem *Actinomycetales*, família *Mycobacteriaceae* e gênero *Mycobacterium* (Serviço Nacional de Lepra-Brasil, 1960).

O *M. leprae* é um bacilo gram positivo, não cultivável *in vitro*, aeróbico, álcool-ácido resistente quando corado pelo método de Ziehl-Neelsen à frio. O patógeno tem formato de bacilos retos ou incurvados que mede de 1,5 a 8 µm de comprimento e por 0,2 a 0,5 µm de largura, dispostos de maneira isolada ou em feixes paralelos formando globias (Shepard; Mcrae, 1965).

Sua divisão ocorre de forma binária e lenta. Apresenta tempo de multiplicação de 11 a 16 dias, mantendo-se viável no meio ambiente por até 9 dias. O bacilo tem tropismo por células cutâneas e pelos nervos periféricos, mais especificamente pelas células de *Schwann* encontradas no axônio. Isso ocorre devido ao glicolípido fenólico-1 (PGL-1), presente externamente na bactéria que se liga especificamente à laminina-2 das unidades do axônio (Draper, 1989). Essa característica lhe dá um potencial para causar grandes incapacidades físicas (Brasil, 2017).

Ainda que não seja possível seu cultivo em meios artificiais de cultura, a observação de sua multiplicação tem sido realizada por técnicas de inoculação no coxim plantar de camundongos imunocompetentes e imunodeficientes e em tatus (Shepard; Mcrae, 1965). Mais recentemente, o estudo "Human Skin as an Ex Vivo Model for Maintaining *Mycobacterium leprae* and Leprosy Studies" investiga a utilização de um modelo ex vivo de pele humana para manter a viabilidade e a infectividade do *Mycobacterium leprae*. o resultado do estudo traz perspectivas futuras para pesquisas com o desenvolvimento de modelos experimentais sobre a biologia do bacilo, suas interações e suscetibilidade (De Paula et al., 2024).

O *M. leprae* é um patógeno intracelular obrigatório que proporciona alta infectividade e baixa patogenicidade. Apresenta um longo período de incubação quando comparado às demais micobactérias patogênicas, com média de três a cinco anos (Goulart; Penna; Cunha, 2002).

O ano 2000 foi um marco para as pesquisas envolvendo o *M. leprae*, uma vez que o sequenciamento completo do genoma foi finalizado, permitindo avanços significativos no conhecimento do bacilo de Hansen. O bacilo passou por um processo de evolução extremamente lento e sofreu uma redução significativa no tamanho do seu genoma ao longo do tempo, o que resultou na perda de muitos genes e funcionalidades. Contudo, algumas mutações em genes presentes ainda desempenham um papel importante e podem influenciar a virulência, a patogenicidade e a resposta aos tratamentos da hanseníase (Cole et al., 2001; Diório, 2014).

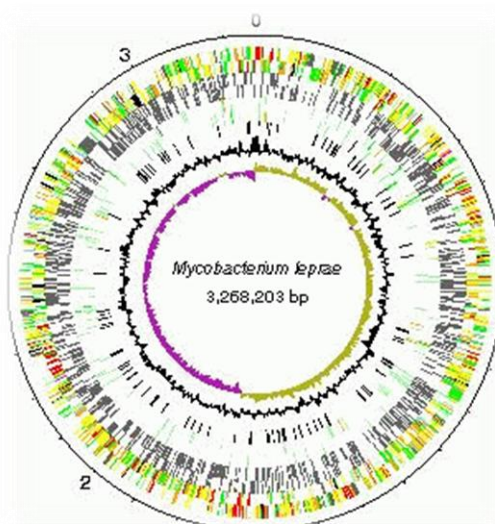
O genoma contém 3.268.203 pares de base (3,27Mb) Apenas 49,5% do genoma contém genes ativos, enquanto 27% são constituídos de pseudogenes. Nessa circunstância, acredita-se que a redução do genoma esteja relacionada ao crescimento lento e impossibilidade do seu cultivo *in vitro* (Diório, 2014).

Nos últimos anos, por meio de técnicas de biologia molecular, muitas pesquisas com o genoma do *M. leprae* na área da epidemiologia estão sendo realizadas, possibilitando a extração, amplificação e identificação do Ácido Desoxirribonucleico (DNA) do bacilo. Estes estudos possibilitaram, no ano de 2008, a descoberta de uma nova espécie de *Micobacterium* a partir da análise de DNA de dois pacientes que foram a óbito com diagnóstico de Hanseníase Virchowiana Difusa, recebendo a denominação de *Mycobacterium lepromatosis* (Han et al., 2008).

O *Mycobacterium leprae* e o *Mycobacterium lepromatosis* apresentam características genéticas semelhantes, sendo derivadas de um ancestral comum e compartilhando 93% de identidade de sequência de nucleotídeos. Todavia, o *M. lepromatosis* demonstra ser representativo de uma linhagem mais ancestral do *M. leprae*. As duas micobactérias compartilham a mesma família taxonômica e compartilham localizações genômicas semelhantes, contudo há uma divergência significativa nas suas sequências (Singh et al., 2015).

Ainda são poucos os estudos na literatura que abordam o *M. lepromatosis* como agente causador da hanseníase, bem como a caracterização clínica da doença ocasionada pela nova micobactéria. Publicações recentes apontam a presença do *M. lepromatosis* em outras formas de hanseníase multibacilares, além da Hanseníase Virchowiana Difusa, como anteriormente descrito (Deps; Collin, 2021; Sharma et al., 2020; Singh et al., 2015).

A presença do *M. lepromatosis* foi evidenciado em países com distintas taxas de incidência da doença, a saber: Brasil, Myanma e Filipinas, México, Malásia e Estados Unidos. Contudo, ainda é desconhecido o conhecimento da extensão da infecção por *M. lepromatosis* e sua participação na manutenção da carga da hanseníase no mundo (Deps; Collin, 2021).



<http://genolist.pasteur.fr/Leproma/>

Figura 4 – Genoma circular do *Mycobacterium leprae* mostrando a posição e orientação dos prováveis genes funcionais e sequências repetitivas (Cole et al., 2001)

2.4 TRANSMISSÃO

A fisiopatologia da hanseníase apresenta um caráter complexo, envolvendo uma interação dinâmica entre fatores genéticos, imunológicos e ambientais. A suscetibilidade do indivíduo ao bacilo *Mycobacterium leprae* é determinada, em grande parte, por variações genéticas que influenciam a resposta imunológica, incluindo genes associados ao reconhecimento e à destruição do patógeno (Foss, 1999; Mira; Fava; Uaska Sartori, 2022; Ridley; Jopling, 1966; Scollard et al., 2006).

Além disso, condições ambientais, como higiene, densidade populacional e condições socioeconômicas, desempenham um papel crucial na transmissão e no desenvolvimento da doença. Esse cenário multifacetado ressalta a importância de abordagens integradas para compreender e controlar a hanseníase, considerando

tanto os aspectos individuais quanto os contextos sociais e ambientais (Mira; Fava; Uaska, 2022; Talhari et al, 2006; Uaska et al., 2020; WHO, 2018).

Pessoas infectadas pela doença e não tratadas são consideradas a principal fonte de transmissão, que acontece por meio das vias respiratórias. Desse modo, o contato prolongado de pessoas bacilíferas com pessoas suscetíveis é a principal fonte descrita de transmissão. Estima-se que grande parte dos indivíduos apresentam defesa natural, e mesmo entrando em contato com o bacilo permanecerão sadios (Brasil, 2017).

Apesar do contato domiciliar com pessoas infectadas ser a principal forma de contágio, em algumas regiões o número de infectados é muito baixo e pode não representar a mais importante fonte de infecção. O fato de que em alguns casos não é possível estabelecer um histórico de contato prévio com pacientes infectados pelo bacilo, evidencia a teoria de que outras formas de transmissão podem ocorrer (Ghorpade, 2011; Goulart et al., 2008).

A transmissão da hanseníase não está totalmente definida, outras vias de transmissão do *M leprae* e *M. lepromatosis*, como contato direto por via cutânea, mesmo sendo exceções já foram descritas na literatura. A micobactéria foi identificada em solo e água, contudo não está claro como os bacilos de fontes ambientais podem infectar uma pessoa (Araujo et al., 2016).

Na revisão sistemática realizada por Ploemacher et al. (2020), intitulada “Reservatórios e vias de transmissão da hanseníase”, os autores apontam que a transmissão de pessoa para pessoa não é a única forma de aquisição da doença. Foram identificados animais silvestres infectados com o bacilo, o que demonstra que a hanseníase é provavelmente muito mais complexa do que se pensava anteriormente. Ainda que os outros modos e vias de transmissão não parecem desempenhar papel importante, eles podem exercer um papel na persistência da doença (Araujo et al., 2016; Ghorpade, 2011; Goulart et al., 2008; Ploemacher et al., 2020).

2.5 DIAGNÓSTICO

De acordo com o Guia Prático do Ministério da Saúde (Brasil, 2017), o diagnóstico deve ser baseado nos seguintes critérios: histórico de evolução da lesão; epidemiologia; exame físico.

As inúmeras manifestações clínicas da hanseníase não são exclusivamente dependentes da resposta do hospedeiro ao parasitismo intracelular. Além do característico padrão imunológico, alternado de uma forte resposta imune mediada por células, a uma ausência de resposta específica aos antígenos do *M leprae* (Goulart; Penna; Cunha, 2002), o diagnóstico precoce e a interrupção da evolução da doença têm importante papel nesse desfecho. Desse modo, durante a anamnese de casos suspeitos de hanseníase ou contato de casos confirmados, deve-se investigar os sinais e sintomas característicos da doença, bem como queixas neurológicas e histórico de vínculo epidemiológico (Brasil, 2022a).

São considerados casos suspeitos de hanseníase, os indivíduos que apresentam sinais e sintomas como: manchas hipocrômicas ou avermelhadas na pele, perda ou diminuição da sensibilidade em mancha(s) da pele, dormência ou formigamento de mãos/pés, dor ou hipersensibilidade em nervos, edema ou nódulos na face ou nos lóbulos auriculares, ferimentos ou queimaduras indolores nas mãos ou pés (Brasil, 2017, 2022a).

O diagnóstico da hanseníase é essencialmente clínico. Ainda hoje não existe um exame laboratorial que seja capaz de diagnosticar e classificar todas as formas da doença. Os exames complementares são considerados como subsidiários e sozinhos não são suficientes para confirmar o diagnóstico (Brasil, 2017, 2022a; Lastória; Abreu, 2012).

Assim, define-se caso de hanseníase o indivíduo que apresenta um ou mais dos critérios abaixo, identificados como sinais cardinais da hanseníase (Brasil, 2022a)

1. Lesão (ões) e/ou áreas de pele com alteração de sensibilidade térmica e/ou dolorosa e/ou tátil;
2. Espessamento de nervo periférico, associado a alterações sensitivas e/ou motoras e/ou autonômicas;
3. Presença de *M. leprae*, confirmada na baciloscopia de esfregaço intradérmico ou na biópsia de pele.

2.6 FORMAS CLÍNICAS E RESPOSTA IMUNE

A resposta imune frente à infecção pelo *M. leprae* pode contribuir para a definição da forma clínica da doença, uma vez que a interação parasita-hospedeiro na hanseníase gera respostas imunes celular e humoral, que variam em intensidade ao longo do espectro clínico da doença, podendo influenciar a evolução da mesma. A resposta imune humoral apresenta baixa resposta na capacidade de eliminação do bacilo, enquanto na resposta imune celular há uma baixa capacidade de multiplicação, possibilitando o controle da proliferação do *M. leprae*. (Scollard 2006; Elioenai et al., 2014).

A hanseníase apresenta uma ampla variedade de manifestações clínicas, resultado de diferentes respostas imunológicas ao *Mycobacterium leprae*. Dependendo da disseminação da doença e da imunidade celular provocada pelo hospedeiro, a doença pode ser classificada entre um espectro que vai do polo tuberculoide, caracterizado por forte imunidade celular e lesões localizadas, e o polo virchowiano, marcado por uma imunidade celular deficiente e infecção disseminada. Entre esses extremos, encontram-se formas intermediárias que variam em gravidade, dependendo do grau de resposta imunológica do hospedeiro (Ridley; Jopling, 1966).

Para fins operacionais a OMS recomenda a classificação da hanseníase em paucibacilares (PB) para os indivíduos com presença de até cinco lesões de pele e multibacilares (MB) presença de seis ou mais lesões de pele ou baciloscopia de raspado intradérmico positiva. Contudo, a identificação das formas clínicas da hanseníase é importante uma vez que possibilita a identificação dos doentes com maior risco de fazer reações e ou comprometimento neural (Brasil, 2017, 2022a; Pescarini et al., 2018).

A classificação de Madri baseia-se nas características clínicas e baciloscópicas, dividindo a hanseníase em dois grupos instáveis (indeterminado e dimorfo), e dois estáveis (tuberculoide e virchowiano). Utiliza a avaliação clínica como critério primordial, abarcando a morfologia das lesões e as manifestações neurológicas. (Pescarini et al., 2018). Essa classificação é utilizada amplamente no Brasil, em todos os serviços de saúde que atendem hanseníase, tendo a variável forma clínica e suas respectivas categorias inseridas no Sistema de Informação de Agravos de Notificação (Sinan).

No Brasil, a Classificação clínica de Ridley e Jopling é utilizada com maior frequência para fins de pesquisa, em contrapartida essa classificação é amplamente utilizada no cenário internacional. Esta classificação se baseia principalmente em critérios histopatológicos, como o tipo e a distribuição de células vacuoladas, epitelioides, células gigantes, linfócitos, fibroblastos, além da infiltração nervosa, padrão do infiltrado subepidérmico, presença de globias e índice baciloscópico. (Brasil, 2017, 2022a).

Hanseníase Tuberculoide: A baciloscopia é frequentemente negativa em virtude da multiplicação limitada do bacilo e a biópsia de pele na maioria das vezes não identifica bacilos. As lesões são restritas e bem delimitadas e o comprometimento de nervo de maneira assimétrica é frequente, podendo ser a única manifestação clínica da doença. Apresenta hipoestesia ou anestesia nas lesões de pele e/ou trajeto do nervo (Brasil, 2017, 2022a).

Hanseníase Virchowiana: É identificada como a forma mais transmissível da doença, em virtude da intensa multiplicação dos bacilos. Assim, a baciloscopia e a biópsia de pele apresentam resultado positivo. Caracteriza-se por infiltração difusa com numerosas lesões eritematosas. As lesões cutâneas podem apresentar sem alterações ou com alterações pouco significativas e o acometimento de nervo periférico apresenta-se de maneira simétrica com espessamento e sensibilidade alterada em mãos e pés (Brasil, 2017, 2022a).

Hanseníase Indeterminada: É a manifestação inicial da doença. Apresenta-se de forma discreta, podendo ser imperceptível. A alteração da sensibilidade térmica e dolorosa acontece de forma discreta, podendo apresentar apenas a alteração de sensibilidade, sem alteração dermatológica. Não há comprometimento de nervo periférico. Esta forma clínica é caracterizada por mancha hipocrômica única ou em número reduzido. A baciloscopia é negativa e a biópsia de pele frequentemente não confirma o diagnóstico (Brasil, 2017, 2022a).

Hanseníase Dimorfa: É a forma mais comum de apresentação da doença. Manifesta-se com características mistas, assemelhando-se a lesões delimitadas da forma tuberculoide ou disseminadas da hanseníase virchowiana. O comprometimento de nervo periférico é múltiplo e assimétrico, sua frequência é constante assim como a presença de episódios reacionais. Há diminuição da função autonômica, com diminuição ou perda de sensibilidade. Em virtude do seu caráter instável, o resultado

da baciloscopia e biópsia tem relação direta com polos tuberculoide e virchowiano da doença (Brasil, 2017, 2022a).

2.7 EXAMES COMPLEMENTARES AO DIAGNÓSTICO

Apesar de não representarem definição de caso da doença, os exames complementares podem representar um ótimo auxílio ao diagnóstico, principalmente em casos duvidosos. Estes exames podem ainda suprir as deficiências existentes no diagnóstico clínico e monitorar a transmissão da doença principalmente pela detecção de casos de hanseníase virchowiana que passam longos tempos assintomáticos (Araujo et al., 2016).

Em 2021, a OMS publicou a Estratégia Global de Hanseníase: Rumo à Zero Hanseníase que propõe concentrar as atividades na interrupção da transmissão e na obtenção de zero casos autóctones. Entre os grandes desafios constantes no documento, o atraso na detecção dos casos recebe destaque, sendo evidenciado pelo alto percentual de diagnósticos com GIF2. A Estratégia é composta de 4 pilares estratégicos, com seus respectivos componentes-chave e um conjunto de prioridades de pesquisas consideradas fundamentais para alcançar a meta de interrupção da transmissão. Entre essas prioridades, destaca-se o desenvolvimento e a disponibilização de testes diagnósticos para detecção da infecção e da doença, inclusive em contextos comunitários e no ponto de atendimento (WHO, 2021).

Nas últimas décadas, houve avanços significativos no campo dos exames complementares, com inúmeros estudos publicados que vislumbram possibilidades de uso na rotina dos serviços de saúde que atendem pacientes de hanseníase. Contudo, o diagnóstico da doença ainda se configura como um desafio, principalmente em virtude da impossibilidade do cultivo do bacilo *in vitro* (Brasil, 2022b).

Os exames complementares na hanseníase podem ser divididos em 3 classes: sorológicos, parasitológicos e moleculares. As principais características de cada exame são pormenorizadas a seguir:

2.7.1 Exames sorológicos

Os testes sorológicos para o diagnóstico da hanseníase foram estudados por serem pouco invasivos e pela propriedade teórica em reconhecer pacientes multibacilares. No entanto, os estudos mostram que a sensibilidade e especificidade destes testes é altamente variável (Bühner et al., 1998; Ingrid et al., 2019).

Apesar da variável acurácia deste exame, a sorologia tem alto valor preditivo negativo para o diagnóstico da hanseníase multibacilar uma vez que pacientes multibacilares e transmissores da doença apresentarão, invariavelmente, altos títulos de anticorpos. Pacientes com a forma virchowiana da doença dificilmente apresentarão sorologia negativa (Gurung et al., 2019).

Embora úteis, os testes sorológicos apresentam limitações. Penna et al. (2016) em estudo de revisão sistemática com meta-análise, demonstrou que a sensibilidade e a especificidades dos estudos, variam de 2% a 39% e 83% a 98% respectivamente, de acordo com a positividade do anti-PGL-1. Assim sendo, a capacidade do PGL-1 em prever o desenvolvimento da hanseníase apresentou resultados inferiores a 50% em todos os estudos. Esse estudo também demonstrou que contatos saudáveis e com anti-PGL-1 apresentaram 3 vezes maior risco de adoecer quando comparados com os contatos com resultado negativo.

O principal antígeno pesquisado consiste no PGL-1 e diversas técnicas podem ser utilizadas. Ele induz a formação de anticorpos IgG, IgM e IgA que podem indicar a exposição ao *M. leprae* ou doença ativa (Lyon et al., 2008). Trata-se de um antígeno altamente específico, sendo o principal glicolípido antigênico do bacilo. Pacientes com a forma clínica virchowiana apresentam níveis elevados de anticorpos anti-PGL-1 e altas concentrações do antígeno PGL-1, sugerindo que a carga bacilar apresente uma relação direta com a titulação de anticorpos (Bühner-Sékula et al., 2003).

A partir do PGL-1 foram desenvolvidos derivados semissintéticos utilizados para detecção da presença de anticorpos que podem identificar a infecção subclínica ou doença ativa relacionada ao *M. leprae*. Estas descobertas corroboraram com uma variedade significativa de técnicas que estão sendo desenvolvidas para identificação do anticorpo anti-PGL-1, entre elas: o *enzyme-linked immunosorbent assay* (ELISA), o teste de hemaglutinação passiva (PHA), o teste de aglutinação com partícula de gelatina (MLPA), o *ML dipstick* e o teste rápido de fluxo lateral (*ML Flow*). O PGL-1, em particular, está associado a formas multibacilares da doença, onde a carga

bacteriana é maior (Bührer-Sékula, 2008; Bührer-Sékula et al., 2003; Bührer et al., 1998).

Nos últimos anos foram desenvolvidos diversos estudos com o anti-PGL-1, tendo entre as principais finalidades das pesquisas: a proposição de ferramentas subsidiárias ao diagnóstico precoce, o suporte para diagnóstico de recidiva, o monitoramento da eficácia terapêutica. Na população de contatos as pesquisas foram direcionadas principalmente para identificação da infecção subclínica nessa população, bem como na identificação de contactantes com maior risco de desenvolver a doença (Bührer-Sékula, 2008; de Moura et al., 2008; Penna et al., 2016).

Os testes rápidos foram desenvolvidos com o objetivo de classificar adequadamente os casos de hanseníase em paucibacilares ou multibacilares, além de identificar contatos de pacientes com hanseníase que apresentam maior risco de desenvolver a doença (BÜHRER SÉKULA et al., 2003; PARKASH, 2004). No entanto, esses testes fornecem apenas resultados qualitativos ou semiquantitativos, considerando a subjetividade do analista ao interpretar os resultados por meio de cruzes.

Desde a descoberta do antígeno PGL-1 na década de 1980, muitas pesquisas foram realizadas com utilização de técnicas sorológicas em estudos de anticorpos anti-PGL-1. Contudo, o Brasil, é o primeiro país a dispor de um teste rápido para detecção de anticorpos anti *M. leprae*, nos serviços de saúde no âmbito do SUS. Esses testes configuram como ferramentas valiosas em estratégias de vigilância epidemiológica, especialmente em populações de alto risco e contatos próximos de pacientes diagnosticados.

O teste rápido de fluxo lateral para *Mycobacterium leprae* (ML Flow) corresponde a um teste imunocromatográfico, de fácil execução na rotina dos serviços de saúde, sem necessidade de suporte laboratorial. O teste pode ser utilizado com amostra de plasma, soro ou sangue total e tem como propriedade a identificação dos anticorpos IgM contra o antígeno PGL-1 do bacilo (Bührer-Sékula, 2008; Bührer-Sékula et al., 2003).

O Teste é recomendado exclusivamente para a avaliação de contatos, com a finalidade de identificar o grupo com maior risco para o desenvolvimento da doença. (Brasil, 2022a).

2.7.2 Exames parasitológicos

Os exames que utilizam técnicas clássicas de parasitologia consistem na baciloscopia e na histopatologia. Estes exames apresentam alta especificidade (a visualização do bacilo consiste em definição de caso) e baixa sensibilidade. O exame é positivo em cerca de 50% dos casos de hanseníase. No entanto, a sensibilidade para casos multibacilares e, conseqüentemente, para monitorar a transmissão da doença é considerada alta (Brasil, 2022a).

A baciloscopia busca identificar a presença do *M. leprae* em esfregaços de raspado intradérmico e estimar a carga bacilar do doente. É utilizado a técnica de Ziehl-Neelsen a frio, para coloração do material, sendo a estimativa da carga bacilar obtida pela média dos IB obtidos em cada esfregaço. É recomendada sua utilização como exame complementar para a identificação da classificação operacional, nas situações de difícil classificação clínica, além de ser indicada para as situações de dúvidas no diagnóstico da hanseníase; para o diagnóstico diferencial com outras doenças dermatológicas ou neurológicas e para os casos suspeitos de recidiva. (Brasil, 2010, 2017, 2022a, Sherpad 1960). A baciloscopia também está recomendada para os contatos de casos de hanseníase que após o exame clínico apresentaram sinais e sintomas inconclusivos e teste rápido reagente (Brasil, 2022).

O exame baciloscópico do raspado intradérmico é realizado a partir de uma pequena incisão na pele, nos lóbulos auriculares, cotovelos e lesões cutâneas visíveis ou áreas com alteração de sensibilidade, totalizando quatro sítios de coleta. O *M. leprae* nem sempre é identificado nas áreas de coleta, tendo em vista a necessidade de se ter entre 10^4 a 10^5 bacilos por grama de tecido para que possam ser visíveis ao microscópio óptico. Assim, a baciloscopia positiva classifica o caso como MB, independentemente do número de lesões. O resultado negativo não exclui o diagnóstico da doença (Brasil, 2010, 2017, 2022a).

O índice baciloscópico (IB) varia de 0 a 6+. É calculado segundo a escala logarítmica de Ridley, representando a média dos índices em cada sítio de raspado intradérmico analisado, sendo utilizada como estimativa da carga bacilar (Tabela 1).

Tabela 1 – Escala Logarítmica de Ridley

IB	Interpretação
0	Ausência de bacilos em 100 campos examinados
1+	1 a 10 bacilos, em 100 campos examinados
2+	Presença de 1 a 10 bacilos, em cada 10 campos examinados
3+	Presença de 1 a 10 bacilos, em média, em cada campo examinado
4+	Presença de 10 a 100 bacilos, em média, em cada campo examinado
5+	Presença de 100 a 1.000 bacilos, em média, em cada campo examinado
6+	Presença de mais de 1.000 bacilos, em média, em cada campo examinado

Fonte: Guia de procedimentos técnicos: baciloscopia em hanseníase (BRASIL, 2010)

A histopatologia é utilizada principalmente para o diagnóstico diferencial de outras doenças dermatoneurológica e nos casos de acometimento neural com ausência de lesão cutânea (Brasil, 2017, 2022a; Ura; Barreto, 2004).

As biópsias podem ser realizadas de lesão cutânea, preferencialmente de borda de lesão ativa, e/ou ramo sensitivo do nervo periférico. Os cortes histológicos são corados pela hematoxilina-eosina (HE) para a identificação do infiltrado inflamatório e pelo Fite-Faraco ou Wade para detecção do *M. leprae*. Os achados histopatológicos estão correlacionados a classificação clínica da hanseníase, e nem sempre apresentam baciloscopia positiva. A baciloscopia negativa da biópsia não exclui o diagnóstico da hanseníase, o resultado deverá ser interpretado conforme o quadro clínico do paciente (Brasil, 2017, 2022a).

2.7.3 Exames moleculares

Os exames moleculares consistem nas técnicas mais promissoras para o diagnóstico das doenças infecciosas. São exames que vêm se popularizando e que apresentam sensibilidade maior do que os exames parasitológicos. A técnica laboratorial possibilita amplificar fragmentos do DNA, permitindo a identificação do DNA do *M. leprae* a partir de pequenas quantidades de amostras biológicas (Lima et al., 2019).

A década de 90 foi precursora para o estudo da hanseníase na era da biologia molecular, um dos pioneiros a fazer uso da reação em cadeia da polimerase (PCR) em estudos com o *M. leprae* foi Willian e colaboradores. Nesse estudo foi possível codificar 80% do gene da proteína 18KDa, demonstrando boa especificidade quando comparada a outras micobactérias. (Williams et al., 1990).

O uso destes exames em populações específicas pode representar uma melhoria na sensibilidade do diagnóstico e na identificação do bacilo na prática clínica. Estudos demonstram taxas de positividade de amostras em pacientes paucibacilares, ademais a detecção do DNA do *M. leprae* em casos de difícil diagnóstico, vem se consolidando como método importante para elucidação diagnóstica da doença, na detecção de infecções subclínicas, no auxílio diagnóstico de casos inconclusivos, com baciloscopia negativa, monitoramento da terapêutica, entre outras (Azevedo et al., 2017; Barbieri et al., 2019; Martinez et al., 2006, 2011).

De uma maneira geral os estudos com qPCR não apresentam homogeneidade, seja pela escolha da técnica laboratorial ou pela própria metodologia dos estudos, que apresentam desenhos distintos. Uma revisão sistemática com meta-análise “Diagnostic accuracy of tests for leprosy: a systematic review and meta-analysis” apresentou sensibilidade do qPCR de 78,5% (IC 95% 61,9–89,2) e especificidade 89,3% (IC 95% 61,4–97,8) (Gurung et al., 2019).

A possibilidade de amplificação de sequências presentes no genoma do *M. leprae* e obtenção do DNA do bacilo em diversos tipos de amostras como, sangue, raspado intradérmico, biópsia de pele e nervos, *swab* nasal, contribuiu com evidências para demonstrar a sensibilidade e a especificidade da qPCR e sua contribuição na elucidação do diagnóstico da hanseníase (Azevedo et al., 2017; Barbieri et al., 2019; Gurung et al., 2019; Manta et al., 2022; Martinez et al., 2006, 2011, 2014; Sevilha-Santos; Cerqueira; Gomes, 2021).

Contudo, são poucos os estudos que realizam qPCR para detecção do *M. leprae* utilizando outros tipos de amostras diferentes da biópsia de pele. Estudo realizado por Azevedo et. al (2017) com uso de amostras de biópsia e esfregaço cutâneo apresentou qPCR positivo em 84,9% dos pacientes com hanseníase, com sensibilidade de 84,92%, enquanto que nas amostras de esfregaço cutâneo, o percentual de positividade para o qPCR foi de 84%.

Nas últimas décadas o uso do qPCR vem firmando-se como importante ferramenta laboratorial. Ainda que sejam visíveis os avanços na área da biologia molecular, a sua utilização permanece restrita aos centros de pesquisa. Existe uma heterogeneidade entre os estudos de qPCR, e por conseguinte a necessidade de padronização dos mesmos para melhoria da comparabilidade e por seguinte a possibilidade de aplicação na prática clínica (Gurung et al., 2019).

Nesse contexto, o Brasil incorporou o teste de biologia molecular por qPCR, para utilização nos serviços de saúde do país. O teste está com recomendação de uso para a população de contatos de hanseníase, especificamente para uso na atenção especializada. Em 2022, o qPCR passou a compor o elenco de exames de apoio diagnóstico para hanseníase, tendo com público alvo os contatos com avaliação clínica inconclusiva mais teste rápido reagente e baciloscopia do raspado intradérmico negativa ou ainda contatos com avaliação clínica inconclusiva e teste rápido não reagente (Brasil, 2022a).

2.8 VIGILÂNCIA DE CONTATOS

O contato domiciliar de hanseníase é definido como aquele paciente, sem diagnóstico de hanseníase, que reside ou residiu no mesmo domicílio de um paciente que preenche a definição de caso de hanseníase nos últimos 5 anos (BRASIL, 2022a).

A investigação de contato pode ser realizada por meio da vigilância ativa ou passiva e objetiva a detecção dos casos de hanseníase entre as pessoas que convivem ou conviveram com o doente. Ademias, o exame de contato possibilita a realização do diagnóstico na fase inicial, minimizando as incapacidades físicas decorrente do diagnóstico tardio e interrompendo a cadeia de transmissão da doença (Brasil, 2017, 2022c, 2022a).

Os indivíduos que convivem com o doente de hanseníase apresentam maior predisposição para adoecer em comparação com a população geral. Estudos apontam que o contactante do caso de hanseníase apresenta risco significativamente maior de adquirir a doença. Dentre estes, o grupo de maior risco é composto por familiares que convivem na mesma residência, devido à proximidade constante e à exposição direta ao *Mycobacterium leprae* (Sales et al., 2011; Sarno et al., 2012).

De acordo com Van Beers et al. (1999), indivíduos que convivem com pacientes diagnosticados com hanseníase possuem um risco de adoecimento até 5 a 10 vezes maior do que a população geral. Além disso, a proximidade do contato desempenha um papel crucial: familiares que vivem na mesma residência têm um risco mais elevado em comparação com contatos sociais ou vizinhos. No caso de contatos de

pacientes multibacilares, o risco é ainda maior devido à maior carga bacilar, conforme destacado por (Fine et al., 1997).

Estudo de revisão sistemática com meta-análise aponta maior risco de adoecimento em contatos de caso índice, em ambientes com maior aglomeração de pessoas, menor poder aquisitivo e nível de escolaridade. O adoecimento entre os contatos está associado à carga bacilar elevada do caso índice. Em pacientes multibacilares com índice bacilar de um a três e maior que três (OR = 1,79, 95% IC: 1,19–2,17 e OR: 4,07–95% CI: 2,73, 6,09), respectivamente, observa-se a chance aumentada de adoecimento entre os contatos (Niitsuma et al., 2021).

A incidência da hanseníase entre os contatos pode estar relacionada aos aspectos sociais de risco e características biológicas do caso índice. Assim, tempo de convívio, escolaridade, índice baciloscópico (IB) do caso índice, são alguns dos fatores de risco que se apresentam associados ao desenvolvimento da doença entre contatos (Sales et al., 2011; Teixeira et al., 2020).

Um estudo realizado no Brasil com 42.725 contatos de casos de hanseníase reportou uma incidência de hanseníase entre os contatos domiciliares de 636,3 por 100.000 pessoas-ano (95% CI, 594,4-681,1 por 100.000 pessoas-ano) no geral e 521,9 por 100.000 pessoas-ano (95% CI, 466,3-584,1 por 100.000 pessoa-ano) em crianças menores de 15 anos (Teixeira et al., 2020).

Em relação aos aspectos epidemiológicos da doença, a investigação do contato suscita como principal medida necessária para o alcance da eliminação da transmissão da doença. A investigação do contato deve ser iniciada logo após a confirmação do caso de hanseníase. Durante a notificação do caso é feito o levantamento de todos os contatos que residam ou tenham residido com o doente de hanseníase nos últimos cinco anos anteriores ao diagnóstico. O caso índice deve ser orientado e sensibilizado quando a importância do comparecimento dos seus contatos para realização do exame (Brasil, 2017).

Assim posto, o Ministério da Saúde do Brasil, recomenda que seja realizado anamnese, avaliação dermatoneurológica e realização de vacina BCG nos contatos saudáveis, sem presença de sinais e sintomas de hanseníase no momento da avaliação. Ademais, no ano de 2022 foram incorporadas duas novas tecnologias a serem utilizadas durante a investigação de contatos, a saber: o teste rápido imunocromatográfico para determinação qualitativa de anticorpos IgM anti-

Mycobacterium leprae e o teste de biologia molecular de reação em cadeia polimerase em tempo real (qPCR) para detecção do *M. leprae*. (Anexo A e B) (Brasil, 2022a).

3 JUSTIFICATIVA

Embora o Brasil tenha incorporado o teste rápido imunocromatográfico para detecção de anticorpos IgM contra o *M. leprae*, e o teste de biologia molecular para detecção do *M. leprae* em biópsia de pele ou nervo, como exames auxiliares ao diagnóstico da hanseníase na população de contatos (Brasil, 202a) é importante ressaltar que a literatura científica é limitada quanto ao real impacto desses testes em desfechos clínicos concretos no mundo real. Assim, ressalta a necessidade de mais estudos que avaliem sua efetividade e aplicabilidade prática em diferentes contextos (Brasil, 2021a, 2021b). Dessa forma, pesquisas focadas na avaliação do diagnóstico imunológico e molecular no cenário real podem sinalizar um avanço significativo na interrupção da cadeia de transmissão da hanseníase.

Considerando que os contatos domiciliares representam um grupo de pessoas com alto risco de adoecimento, e desempenham um papel significativo na manutenção da transmissão do *M. leprae*, torna-se essencial a realização de estudos que avaliem a acurácia de exames diagnósticos nessa população específica (De Alecrin et al., 2022; Teixeira et al., 2020). Esses estudos são fundamentais para subsidiar o monitoramento da implementação do novo Protocolo Clínico do Ministério da Saúde do Brasil, além de embasar decisões estratégicas voltadas para o controle da doença no país. Ademais, tais esforços contribuem para o alcance da meta de eliminação da transmissão da hanseníase, em alinhamento com a estratégia global proposta pela OMS no documento *Rumo à Zero Hanseníase: Estratégia Global de Hanseníase 2021–2030* (WHO, 2021).

Neste contexto, com intuito de prover informações importantes para o efetivo alcance da eliminação da transmissão da hanseníase no Brasil, esta tese tem como eixo central, a formulação de uma pergunta chave: No mundo real, os testes rápidos e os testes baseados em técnicas de biologia molecular representam uma ferramenta importante para o diagnóstico correto e precoce da hanseníase na população de contatos?

4. OBJETIVOS

4.1 OBJETIVO GERAL

O presente projeto tem como objetivo principal testar, na prática clínica, a acurácia da sorologia *point-of-care* Bioclin FAST ML FLOW e do qPCR XGEN MASTER LEPRAE, no diagnóstico da hanseníase em contactantes de casos índice.

4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Testar a acurácia diagnóstica, sensibilidade e especificidade da sorologia *point-of-care* Bioclin FAST ML FLOW em contactantes de hanseníase;
2. Testar a acurácia diagnóstica, sensibilidade e especificidade do qPCR XGEN MASTER LEPRAE em contactantes de hanseníase;
3. Avaliar o impacto da sorologia *point-of-care* Bioclin FAST ML FLOW e do teste XGEN MASTER LEPRAE na melhoria da sensibilidade do diagnóstico de hanseníase em contatos, comparativamente ao critério diagnóstico padrão preconizado.

5 MATERIAS E MÉTODOS

5.1 TIPO, LOCAL E PERÍODO DO ESTUDO

Trata-se de estudo de acurácia diagnóstica, ao qual visa avaliar a sensibilidade, especificidade e acurácia de testes diagnósticos registrados na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), como a sorologia *point-of-care* Bioclin FAST ML FLOW (registro 0269360345) e do teste XGEN MASTER LEPRAE (registro 80502070132).

O presente projeto está em conformidade com o STARD 2015 (Bossuyt et al., 2015) e com a ferramenta QUADAS-2 (Whiting et al., 2011), que contém uma lista atualizada de itens essenciais para estudos de acurácia diagnóstica e os métodos para melhor validação dos resultados, respectivamente.

O recrutamento dos pacientes aconteceu no Ambulatório de Dermatologia do Hospital Universitário de Brasília – HUB, no período de setembro de 2022 a agosto de 2024. Os testes laboratoriais foram processados e as amostras foram armazenadas no Laboratório de Dermatômica da Faculdade de Medicina da Universidade de Brasília – UnB.

5.2 CÁLCULO AMOSTRAL

O cálculo amostral baseou-se em diversos parâmetros. Primeiramente, foram considerados os valores de sensibilidade 78,5% (intervalo de confiança (IC) 95% 61.9-89.2) da PCR em tempo real, de acordo com revisão sistemática da literatura e meta-análise (Gurung et al., 2019). Como se trata de um estudo de acurácia e com cegamento das análises, foi acatada uma sensibilidade inicial de 50% (H0) com o padrão de referência.

A prevalência de pacientes diagnosticados com hanseníase dentre os contactantes com sorologia reagente, segundo dados internos do HUB, é em torno de 30%. Considerou-se arbitrariamente uma melhora de 30% da sensibilidade com o uso da PCR em tempo real (sensibilidade final de 80%). Levando-se em consideração um poder de 0,80 e um p-valor <0,05, chegou-se ao cálculo amostral mínimo de 67

contactantes com sorologia reagente e 20 casos de hanseníase (Bujang; Adnan, 2016; Gurung et al., 2019).

5.3 DEFINIÇÃO DE CONTATO

Para este estudo o contato domiciliar foi definido como qualquer pessoa que reside ou tenha residido na mesma residência que um caso índice por pelo menos 30 dias nos 5 anos anteriores ao diagnóstico do caso índice de hanseníase. Todos os pacientes incluídos no estudo foram submetidos a avaliação clínica e avaliação neurológica simplificada.

5.4 CRITÉRIO DE INCLUSÃO

Foram incluídos no estudo todos os pacientes classificados como contatos domiciliares de hanseníase, atendidos no HUB entre setembro de 2022 a agosto de 2024 e que concordaram em participar do projeto de pesquisa.

5.5 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Foram excluídos do estudo os contatos que apresentaram alguma das características descritas abaixo:

1. Não assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) e o Termo de Assentimento TALE (Apêndice I e II);
2. Contatos pertencentes a comunidades indígenas;
3. Pacientes com diagnóstico presente ou passado de hanseníase.

5.6 DEFINIÇÃO DE CASO – PADRÃO DE REFERÊNCIA

Após a identificação do caso índice de hanseníase, os contatos foram recrutados para uma avaliação clínica, avaliação neurológica simplificada (ANS) e laboratorial completa para confirmar ou descartar o diagnóstico de hanseníase. Posteriormente foram alocados em dois grupos: 1. Casos (contatos domiciliares com

diagnóstico de hanseníase) e 2. Controles (contatos domiciliares sem diagnóstico de hanseníase).

Um caso de hanseníase foi definido de acordo com os critérios diagnósticos da OMS, com a adição de uma PCR em tempo real previamente validada direcionada ao Elemento Repetitivo (RLEP) de *M. leprae* (Sevilha-Santos; Cerqueira; Gomes, 2021). Foi considerado como caso de hanseníase, o contato que apresentou um ou mais dos seguintes critérios na ausência de qualquer diagnóstico diferencial: 1. Lesões cutâneas com sensibilidade alterada; 2. Alterações neurológicas periféricas compatíveis; 3. Visualização do bacilo causador por raspado intradérmico ou biópsia (teste padrão de referência); ou 4. Positividade da qPCR direcionada ao RLEP (RLEP-PCR) (teste padrão de referência).

5.6.1 Exame clínico

O diagnóstico dos casos foi feito por dermatologistas experientes que compõe o quadro clínico do HUB. O diagnóstico de hanseníase foi sempre feito pelos mesmos dois dermatologistas certificados, cegos para os testes índice, que confirmaram o diagnóstico por meio da avaliação clínica dos pacientes e dos testes padrões de referência complementares. Os casos de hanseníase diagnosticados entre os contatos avaliados foram então classificados nas seguintes formas clínicas: indeterminada, tuberculoide, dimorfa, virchowiana ou hanseníase neural pura.

5.6.2 Avaliação Neurológica Simplificada

A avaliação neurológica simplificada (ANS) foi realizada sempre por um único enfermeiro com expertise nas áreas de prevenção de incapacidade e reabilitação em hanseníase. A ANS é uma etapa essencial no manejo de pacientes com hanseníase, pois permite monitorar a função neural e identificar possíveis complicações precocemente. Esse exame inclui uma inspeção detalhada das mãos, pés e olhos, palpação dos nervos periféricos (como ulnar, mediano, radial, fibular e tibial posterior), testes de sensibilidade e força muscular, avaliação da acuidade visual e registro das queixas relatadas pelos pacientes. A partir do resultado da ANS é realizada a classificação do grau de incapacidade física, (0,1 ou 2) nas situações em que o contato é diagnosticado com hanseníase (Brasil, 2022).

5.6.3 Exames complementares - Padrão de Referência:

Os exames laboratoriais que compõem o teste padrão de referência são a baciloscopia e a qPCR *in house* direcionada ao Elemento Repetitivo (RLEP) de *Mycobacterium leprae*. Eles foram utilizados para definição de caso, conjuntamente com a avaliação clínica e avaliação neurológica simplificada.

1) Exame de Baciloscopia

A baciloscopia foi realizada seguindo os protocolos laboratoriais padronizados para a detecção do *Mycobacterium leprae* em amostras biológicas. Após acomodar confortavelmente o paciente em uma cadeira com ângulo de 90 graus, foi realizado assepsia da região com álcool 70% e posteriormente, realização da isquemia local com auxílio de uma pinça Kelly. Em seguida foi realizado um corte com o bisturi de aproximadamente 5 mm de extensão e 3 mm de profundidade (Brasil, 2010).

As amostras foram obtidas por raspagem intradérmica, utilizando uma lâmina de bisturi número 15, estéril, nos seguintes sítios: lóbulo auricular direito, lóbulo auricular esquerdo, cotovelo direito, cotovelo esquerdo. Nos contatos com lesão sugestiva, foi coletado material da lesão, em substituição da coleta em cotovelo esquerdo.

O material intradérmico coletado foi imediatamente espalhado em lâminas de vidro limpas e desengorduradas, sendo posteriormente submetido à secagem ao ar. Em seguida, os esfregaços foram fixados passando-se as lâminas de duas a três vezes, rapidamente, na chama de uma lamparina, com os esfregaços voltados para cima, evitando o contato direto da chama com o material. Após a fixação, os esfregaços foram corados pelo método de Ziehl-Neelsen a frio (Brasil, 2010). O exame baciloscópico foi realizado no laboratório do HUB, utilizando-se a Escala Logarítmica de Ridley como método quantitativo para a leitura da baciloscopia, conforme recomendação do Ministério da Saúde.

2) Extração do DNA

Todos os contatos incluídos no estudo e que aceitam realizar a baciloscopia, foram encaminhados para a realização da PCR em tempo real independente do resultado da sorologia. A amostra de esfregaço intradérmico foi inserida, juntamente com cada lâmina de bisturi, em um microtubo estéril de 1,5 mL. A extração do DNA aconteceu no intervalo máximo de 24 horas entre a coleta e a extração.

Para a extração do DNA foi utilizado o kit comercial de extração de DNA Purelink Genomic DNA minikit (ThermoFisher Scientific, Waltham, EUA) de acordo com as instruções do fabricante. Após as extrações, as amostras foram acondicionadas a -80°C no Laboratório de Dermatômica da Faculdade de Medicina da UnB até a realização das demais fases do projeto.

3) qPCR *in house* direcionada ao Elemento Repetitivo (RLEP) de *Mycobacterium leprae*

Para a detecção do DNA a técnica utilizada correspondeu ao estudo publicado em 2021, por Sevilha-Santos et al., por meio de diferentes limiares para diferentes camadas da pele (Sevilha-Santos; Cerqueira; Gomes, 2021). As sequências do primer (RLEP) foram: 5' - CTTGCACCATTTCTGCCGCT - 3' e 5' - TGCGCTAGAAGGTTGCCGTA - 3', o que resultou em um fragmento de 156bp. Para a beta globulina humana, foi utilizado o conjunto específico de primers: BGF 5' – GGCAGGTTGGTATCAAGGTTAC – 3' e BGR 5' – CCTAAGGGTGG GAAAATAGACC – 3'. A análise foi realizada de forma qualitativa e quantitativa conforme previamente descrito. Utilizaram-se os métodos de quantificação absoluta por curva padrão e quantificação relativa.

As reações de qPCR foram realizada em um dispositivo Quatstudio 1 (ThermoFisher Scientific, Waltham, EUA), utilizando 1x *PowerUp SYBR Green Master Mix* (Applied Biosystems, Foster City, CA, EUA), conforme especificações constantes no estudo (Sevilha-Santos; Cerqueira; Gomes, 2021).

5.7 TESTE ÍNDICE

A sorologia, *point-of-care*, Bioclin FAST ML FLOW Hanseníase e o teste XGEN MASTER LEPRAE foram considerados como teste índice e as propriedades de acurácia foram avaliadas apenas para estes testes.

No momento do recrutamento de todos os contatos domiciliares, além da avaliação clínica e da coleta de amostras para os testes padrões de referência, foram realizados os dois testes índices cujas propriedades de acurácia eram o objeto de avaliação. Estes testes são o teste *Bioclin FAST ML FLOW Hanseníase* (ANVISA, 2025a). e o *XGEN MASTER LEPRAE* (Anvisa, 2025b).

Seguindo as recomendações da ferramenta QUADAS-2 (Whiting et al., 2006, 2011), os testes usados para definição de caso são chamados de testes padrão de referência. Como são usados para classificar casos e controles, não foi calculado os valores de sensibilidade, especificidade e acurácia, bem como não houve comparação com os testes índice avaliados neste estudo.

Os procedimentos adotados para a realização de cada teste estavam em total conformidade com as instruções do fabricante e estão descritos na próxima subseção. Os testes índices foram sempre realizados pelo mesmo enfermeiro e por um biomédico que desconheciam o diagnóstico do paciente realizado pela equipe médica.

5.7.1 Teste Índice 1 (Bioclin FAST ML FLOW Hanseníase)

Para a realização da sorologia, o presente estudo utilizou o teste rápido ML Flow da Bioclin (QUIBASA QUÍMICA BÁSICA Ltda, Belo Horizonte, Brasil). O teste é um ensaio imunocromatográfico para a detecção qualitativa de anticorpos IgM anti-*Mycobacterium leprae* em amostras biológicas de soro, plasma ou sangue total.

O sangue total foi coletado por punção digital usando a lanceta fornecida no kit. Uso de 10 microlitros da amostra, medidos pela pipeta descartável incluída no kit, foram inseridos no poço de teste. Posteriormente, duas gotas do diluente fornecido foram adicionadas ao mesmo poço de teste, e as linhas de controle e teste foram lidas precisamente 20 minutos após a aplicação da última gota do diluente. Repetimos o mesmo procedimento usando soros separados do sangue obtido por punção venosa apenas para fins de comparação e consistência. Os resultados foram interpretados visualmente com a concordância de dois avaliadores. Todos os procedimentos foram realizados em conformidade com as boas práticas laboratoriais.

De acordo com o rótulo oficial do fabricante, o teste apresenta uma sensibilidade clínica de 90,8% (119/131) com um intervalo de confiança (IC) de 95% de 86,11% a 95,57%. Sua especificidade é de 98,0% (101/103) com um IC de 95% de 95,42% a 100%. Esses números foram obtidos comparando apenas pacientes multibacilares (MB) com controles usando amostras pré-estabelecidas.

Os resultados foram interpretados seguindo as orientações do fabricante, a saber:

1 - Teste Reagente: Formação de uma linha vermelha na região teste (T) e outra linha na região do controle (C) nos primeiros 15 a 20 minutos. Não interpretar após 20 minutos;

2 - Teste Não Reagente: Formação de uma linha vermelha na região controle (C) e ausência completa de linha vermelha na região teste (T). Não interpretar após 20 minutos;

3 - Resultado Inválido: Ausência completa de linha na região controle (C) com ou sem linha vermelha na região teste (T). Testar a amostra novamente.

5.7.2 Teste Índice 2 (Kit XGEN MASTER LEPRAE)

Para o kit multiplex XGEN MASTER LEPRAE (Mobius Life Science, Pinhais, Brasil), foi utilizadas amostras de raspado intradérmico. A amostra coletada seguiu o preconizado pelo Guia de Procedimentos Técnicos: Baciloscopia em hanseníase (Brasil, 2010) para análise de baciloscopia. O DNA de toda a amostra, foi extraído usando o *minikit DNA Purelink Genomic DNA*.

A reação em cadeia da polimerase foi realizada em um dispositivo *Quatstudio 5* (ThermoFisher Scientific, Waltham, EUA) com calibração válida no Laboratório de Dermatologia, Universidade de Brasília, Brasil. Todos os procedimentos seguiram rigorosamente as recomendações do fabricante.

O teste, conforme bula, possui três regiões de genes alvo conservadas para a técnica de PCR multiplex:

1. RLEP específico para *M. leprae*.
2. 16S rRNA do gênero *Mycobacterium*
3. 18S rRNA como alvo humano para controle de reação.

As reações foram conduzidas em um volume final de 20 µL, composto por

Segundo o fabricante o XGEN possui um limite de detecção de 10 cópias/reação do alvo RLEP representando 0,2 a 0,5 bacilos por reação. A especificidade esperada é de 100% uma vez que não apresentou amplificação inespecífica com outras mycobacterias, leishmania ou alvos humanos.

As amostras positivas apresentam curva exponencial, sendo a interpretação dos resultados distintas para amostras de biópsia e raspado intradérmico, conforme recomendação identificadas pelo fabricante.

Quadro 1- Interpretação dos resultados do raspado intradérmico. Kit XGEN MASTER LEPRAE

16S	RLEP	18S	RESULTADO DO ENSAIO
Ct < 38	Ct < 38	Ct < 35	Amostra positiva válida para <i>M. leprae</i>
Ct < 38	Ct < 38	Ct ≥ 35 ou indeterminado	Amostra positiva válida para <i>M. leprae</i>
Ct < 38	Ct ≥ 38 ou indeterminado	Ct < 35	Amostra inválida
Ct ≥ 38 ou indeterminado	Ct < 38	Ct < 35	Amostra positiva válida para <i>M. leprae</i>
Ct ≥ 38 ou indeterminado	Ct ≥ 38 ou indeterminado	Ct < 35	Amostra negativa válida
Ct ≥ 38 ou indeterminado	Ct < 38	Ct ≥ 35 ou indeterminado	Amostra Inválida, ausência de controle interno
Ct < 38	Ct ≥ 38 ou indeterminado	Ct ≥ 35 ou indeterminado	Amostra inválida
Ct ≥ 38 ou indeterminado	Ct ≥ 38 ou indeterminado	Ct ≥ 35 ou indeterminado	Amostra Inválida, ausência de controle interno

Fonte: Mobius Life Science

5.8 MONITORAMENTO DA AVALIAÇÃO DE CONTATOS

Realizou-se uma análise do indicador operacional referente à avaliação de contatos de casos de hanseníase no Brasil, no período de 2014 a 2023, com o objetivo de identificar possíveis mudanças no comportamento dos dados após a incorporação do teste rápido ML-FLOW no Sistema Único de Saúde (SUS) em 2022.

Para a realização do estudo, foram utilizados dados provenientes do Sistema de Informação de Agravos de Notificação (Sinan), uma vez que todos os casos diagnosticados de hanseníase são obrigatoriamente registrados nesse sistema, conforme a semana epidemiológica correspondente. O Sinan desempenha um papel essencial no monitoramento e controle da hanseníase no Brasil, permitindo mapear a distribuição geográfica da doença, além de fornecer subsídios para a formulação e implementação de políticas públicas de saúde.

Os dados mais recentes disponíveis no sistema foram acessados para embasar a discussão deste estudo. Ressalta-se que a hanseníase é uma doença de notificação compulsória em todo o território nacional, conforme estabelecido pela Portaria de Consolidação nº 4 (Brasil, 2017b).

5.9 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os dados foram tabulados e analisados utilizando o Programa Estatístico R, versão 4.4.2 (R Core Team (2021); R. *A language and environment for statistical computing*; R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Áustria; URL <https://www.R-project.org/>). A significância estatística definida foi de $p < 0,5$ e intervalo de confiança (IC) de 95 %.

Características demográficas e os resultados da avaliação clínica e laboratorial dos participantes foram apresentados para caracterização geral dos grupos estudados. Variáveis categóricas foram descritas com frequências absolutas e relativas, e as variáveis contínuas, como média e desvio padrão ou mediana e intervalo interquartil, conforme a distribuição similar à normal ou não.

O teste qui-quadrado de Person ou o teste exato de Fisher foi usado para comparação das variáveis categóricas, dependendo das frequências determinadas. Para variáveis numéricas, tanto o teste T quanto o teste de Wilcoxon foram usados, ambos os quais demonstraram consistentemente concordância significativa.

As propriedades de sensibilidade, especificidade e acurácia das estratégias diagnósticas foram realizadas no programa *OpenEpi* (Dean AG, Sullivan KM, Soe MM. *OpenEpi: Open Source Epidemiologic Statistics for Public Health*. www.OpenEpi.com, atualizado em 04/04/2013, acessado em 22/02/2025). A sensibilidade foi calculada considerando a porcentagem de resultados positivos em pacientes com hanseníase e a especificidade foi calculada através da porcentagem de resultados negativos em pacientes sem hanseníase. O valor de acurácia foi considerado através do seguinte cálculo: $\text{Verdadeiro positivo} + \text{Verdadeiro negativo} / \text{Total de pacientes avaliados}$. Para todas as propriedades de teste referidas, foi considerado o exato IC binomial de 95%.

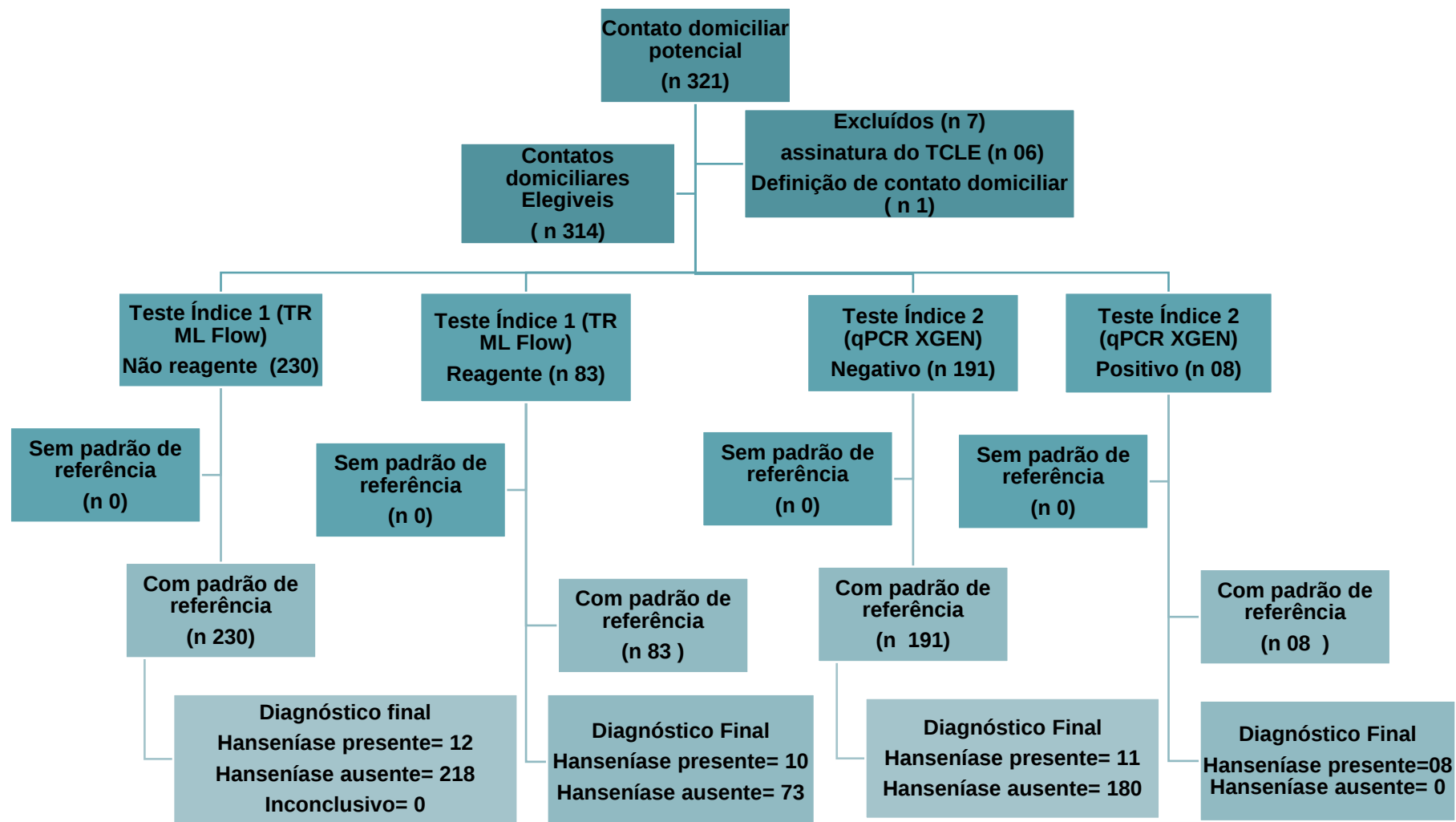
5.10 CONSIDERAÇÕES ÉTICAS

Esse estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da Faculdade de Medicina da Universidade de Brasília – UNB (CAAE 60457522.5.0000.5558), a fim de que sejam adotadas os padrões éticos constantes na Resolução CNS nº 196/96 para a realização dos estudos (Anexo C).

6 RESULTADOS

6.1 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS E POPULACIONAIS

Durante a pesquisa, foram recrutados e examinados 321 pacientes, dos quais 314 foram incluídos no estudo para avaliar a acurácia dos testes índice propostos. O teste índice 1, foi aplicado em todos os participantes da pesquisa, enquanto o teste índice 2, foram realizados em 199 contatos. 115 contatos não realizaram o raspado intradérmico, e por esta razão não foram contemplados na avaliação do teste índice 2. Além da aplicação dos testes índice, todos os contatos foram submetidos a exame clínico e avaliação neurológica para identificar sinais e sintomas sugestivos de hanseníase. Um diagrama de fluxo do estudo é apresentado na (Figura 5).



Fonte: Próprio autor

Figura 5 - Diagrama de estudo do fluxo dos participantes ao longo da pesquisa

Os contatos avaliados durante o período da pesquisa foram divididos em dois grupos: 22 alocados para o grupo hanseníase e 292 para o grupo controle. Do total de contactantes participantes do estudo, 192/314 (61,14%) corresponderam ao sexo feminino. A única diferença significativa entre os contatos foi que aqueles diagnosticados com hanseníase eram, em média, 13 anos mais velhos do que os contatos sem hanseníase (controle). A média de idade dos contatos com hanseníase foi 47,41 anos ($\pm 16,15$), significativamente maior que no grupo controle, que apresentou uma média de 34,56 anos ($\pm 18,97$) ($p=0,002$).

Outras variáveis, como sexo, vínculo parental e índice baciloscópico do caso índice, não apresentaram diferenças significativas, mas algumas tendências foram observadas, como a maior proporção de consanguinidade linear no grupo caso de hanseníase. A classificação dos casos índice de hanseníase apresentou variabilidade entre os grupos, embora sem significância estatística (Tabela 2).

Tabela 2 - Características demográficas e clínicas dos contatos domiciliares avaliados no período de setembro de 2022 a agosto de 2024, separados por status da doença

(continua)

	Contatos		valor p
	Caso n = 22	Controle n = 292	
Sexo n (%)			0,983
Feminino	14 (63,64%)	178 (60,96%)	
Masculino	8 (36,36%)	114 (39,04%)	
Média de idade (DP)	47,41(16,15)	34,56 (18,97)	0,002
Consanguinidade linear n (%)	14 (63,64%)	152 (52,05%)	0,408

(conclusão)			
Contatos			
	Caso	Controle	valor p
	n = 22	n = 292	
Vínculo com o caso índice n (%)			0,098
Cônjuge	3 (13,64%)	62 (21,23%)	
Pais	6 (27,27%)	92 (31,51%)	
Irmãos	6 (27,27%)	23(7,88%)	
Avós	2(9,09%)	18 (6,16%)	
Filhos	0	19 (6,51%)	
Outros	5 (22,73%)	78 (26,71%)	
Índice bacteriológico médio (DP) do caso índice	1,25(1,91)	1,22(1,76)	0,958
Baciloscopia positiva do caso índice n (%)	8 (44,44%)	117(46,43)	1.000
Classificação clínica dos casos índice n (%)			0,062
Indeterminada	0	5 (1,71%)	
Tuberculoide	2(9,20%)	35 (11,99%)	
Dimorfa	8 (36,36%)	114 (39,04%)	
Virchowiana	1(4,55%)	72 (24,66%)	
Neural pura	4 (18,18%)	17 (5,82%)	
Não classificado	4 (18,18%)	33 (11,30%)	
Não informado	3(13,75%)	16(5,47%)	

Legenda: n = número de casos; DP = desvio padrão.

Fonte: Próprio autor

6.2 RESULTADOS DOS TESTES

6.2.1 Padrão de Referência

Os critérios clínicos, baciloscopia e qPCR *in house* mostraram-se importantes ferramentas para diferenciar casos confirmados de hanseníase de contatos saudáveis. Não houve positividade do qPCR *in house* nos contatos saudáveis, reforçando a especificidade desses métodos diagnósticos.

De acordo com o padrão de referência, quatro contatos diagnosticados com hanseníase não apresentavam sinais clínicos de doença ativa, com três

deles tendo apenas baciloscopia positiva e um apenas um qPCR *in house* positivo. O qPCR mostrou-se altamente sensível, detectando positividade mesmo em casos com resultado de baciloscopia negativo (Tabela 3).

Tabela 3 - Resultados dos testes utilizados como padrão de referência composto para a definição de caso de hanseníase entre contatos domiciliares

Critérios de inclusão Positivo/Total	Contatos Domiciliares	
	Caso	Controle
Critérios clínicos	18/22	1/291
Baciloscopia	05/21	0/180
qPCR <i>in house</i>	07/19	0/180

Fonte: Próprio autor

6.2.2 Teste Índice 1 (Bioclin FAST ML FLOW Hanseníase)

O teste índice 1 foi reagente em 12,28% dos contatos menores de 15 anos avaliados e 29,8% nos contatos maiores de 15 anos. Contatos com idade ≥ 15 anos apresentaram uma razão de prevalência (RP) de 2,42 (IC: 1,18-4,98), indicando que o grupo adulto tem mais de duas vezes a chance de ser reagente em comparação aos menores de 15 anos. Sexo e cor da pele não apresentaram associação estatisticamente significativa com a reatividade do teste. Baciloscopia positiva não apresentou associação significativa com o resultado do teste índice 1, embora os casos índices com baciloscopia positiva tenham mostrado maior proporção de teste reagente.

Os resultados do teste índice 1 mostraram que os contatos adultos apresentaram mais resultado reagente em filhos de pacientes e em contatos de casos multibacilares, indicando maior risco de exposição nesses grupos. Situação também observada na análise do variável tempo de convívio de 1 a 4 anos, com resultado significativo de aumento da prevalência em 1,46 (IC:1,01-2,11). Apesar de limitações na associação de outras variáveis, como tempo de convívio e baciloscopia, o teste demonstrou utilidade na identificação de subgrupos de maior risco que poderiam ser priorizados em programas de controle de hanseníase (Tabela 4).

Tabela 4 - Associação de características sociodemográficas e clínicas com teste índice 1 reagente entre contactantes de hanseníase. Setembro de 2022 a agosto de 2024

Variáveis	Total de participantes (n)	Teste rápido reagente n (%)	RP	IC95%	P-valor
Faixa etária					
<15 anos	57	7 (12,28)	1	-	0,006*
≥15anos	256	76 (29,80)	2,42	1,18-4,98	
Sexo					
Feminino	191	52 (27,23)	1	-	0,722
Masculino	122	31 (25,41)	0,93	0,64-1,37	
Raça/cor da pele					
Branca	73	25 (34,25)	1	-	0,156
Preta	29	9 (31,03)	0,90	0,48-1,69	
Parda	211	49 (23,22)	0,68	0,45-1,01	
Baciloscopia					
Negativa	196	67 (34,18)	1	-	0,344
Positiva	5	3 (60,00)	1,7	0,84-3,68	
Forma clínica					
MHI	5	0	0,0	-	0,585
MHT	37	7(18,92)	1	-	
MHD	122	31 (25,41)	1,34	0,64-2,79	
MHV	72	23 (31,94)	1,68	0,79-3,56	
Neural	21	6 (28,57)	1,51	0,58-3,90	
Não classificada	56	16 (28,57)	1,51	0,68-3,31	
Tipo de vínculo					
Cônjuge	65	12 (18,46)	1	-	0,084
Pais	97	33 (34,02)	1,84	1,03-3,29	
Irmãos	29	8 (27,59)	1,49	0,68-3,26	
Avós	20	6 (30,00)	1,62	0,70-3,77	
Filhos	19	8 (42,11)	2,28	1,09-4,75	
Outros*	83	16 (19,28)	1,04	0,53-2,05	
Tempo de convívio					
<1 ano	166	37 (22,29)	1	-	-
1 a 4 anos	121	41 (33,88)	1,52	1,04-2,21	0,071
≥5 anos	26	5 (19,23)	0,86	0,37-1,99	

Legenda: RP - razão de prevalência; IC95% - Intervalo de confiança; p-valor - nível de significância

Fonte: Próprio autor

Na análise dos dados sobre a frequência de teste índice 1 reagente entre os contatos com diagnóstico da hanseníase, os resultados demonstram que 50% dos contatos diagnosticados como doentes, exclusivamente pelo exame dermatoneurológico apresentaram resultado do teste reagente, enquanto apenas 25% dos contatos sadios tiveram o mesmo resultado (RP = 2,0; IC: 0,34–11,6; P = 0,594). Em relação à baciloscopia, contatos com resultado positivo apresentaram maior proporção de teste reagente (60%), embora sem significância estatística (RP = 1,6; IC: 0,61–4,15; P = 0,611) (Tabela 5).

Em relação à forma clínica, observou-se que todos os casos de hanseníase virchowiana apresentaram teste reagente (100%; RP = 2,0; IC: 0,50–7,99; P = 0,620), enquanto os casos com hanseníase dimorfa a proporção foi de 40% (RP = 0,8; IC: 0,17–3,65). A Classificação do GIF revelou maior proporção de teste reagente no grupo com GIF1 57,14% em comparação ao GIF0, 46,15%. Em nenhuma das variáveis analisadas, foi observada significância estatística, mas algumas tendências indicam possíveis associações que podem ser exploradas em estudos futuros (Tabela 5).

Tabela 5 - Características clínicas dos contatos domiciliares com diagnóstico de hanseníase e teste índice 1 reagente. Setembro de 2022 a agosto de 2024

(continua)

Variáveis	Contatos com diagnóstico de hanseníase (n)	Teste Índice 1 reagente n (%)	RP	IC95%	P-VALOR
Exame dermatoneurológico					
Sadio	4	1 (25,00)	1	-	
Doente	18	9 (50,00)	2,0	0,34-11,6	0,594
Baciloscopia					
Negativo	16	6 (37,50)	1		
Positivo	5	3 (60,00)	1,6	0,61-4,15	0,611
qPCR in house					
Negativo	12	4 (33,33)	1	-	
Positivo	7	3 (42,86)	1,28	0,39-4,14	1,000

(conclusão)

Variáveis	Contatos com diagnóstico de hanseníase (n)	Teste Índice 1 reagente n (%)	RP	IC95%	P-VALOR
Forma clínica					
MHI	2	1 (50,00)	1	-	
MHT	2	1 (50,00)	1,0	0,14-7,09	
MHD	15	6 (40,00)	0,8	0,17-3,65	
MHV	2	2 (100,00)	2,0	0,50-7,99	0,620
Neural	1	0	0,0		
GIF					
0	13	6 (46,15)	1	-	
1	7	4 (57,14)	1,23	0,51-2,95	0,563
2	2	0	0,0		

Legenda: RP - razão de prevalência; IC95% - Intervalo de confiança; p-valor - nível de significância

Fonte: Próprio autor

No resultado de acurácia diagnóstica do teste Índice 1 observou-se uma sensibilidade de 45,45% (IC 26,92 - 65,34) e especificidade de 74,91% (IC 69,63 – 79,55), evidenciando uma capacidade limitada de identificar corretamente os casos positivos e moderada em identificar os negativos. A acurácia do teste foi de 72,84% (IC 69,66 – 77,47).

O Valor Preditivo Positivo (VPP) do teste Índice 1 foi de 12,05% (IC: 6,678 - 20,78), enquanto o Valor Preditivo Negativo (VPN) foi de 94,78% (IC: 91,1 – 96,99). (tabela 6).

Tabela 6 - Propriedade diagnóstica do Teste Índice 1

Classificação do grupo de estudo	(%)	IC 95%
Sensibilidade (10/22)	45,45%	26.92 - 65.34
Especificidade (218/291)	74,91%	69.63 - 79.55
Acurácia	72,84%	67.66 - 77.47
Valor Preditivo Positivo	12,05%	6.678 - 20.78
Valor Preditivo Negativo	94,78%	91.1 - 96.99

IC95% - Intervalo de confiança

Fonte: Próprio autor

6.2.3 Teste índice 2 (Kit XGEN MASTER LEPRAE)

Os resultados do estudo destacam que o teste Índice 2 apresentou positividade estatisticamente significativa em pacientes com qPCR *in house* positivo, com 100% dos casos reagentes (7/7) em comparação a apenas 8,33% (1/12) nos negativos, resultando em uma razão de prevalência (RP) de 12,0 (IC 1,83 - 78,37; $p=0,000$) (Tabela 7).

Embora sem significância estatística, pacientes com baciloscopia positiva apresentaram maior positividade (60%; 3/5) em relação aos negativos (35,71%; 5/14), com RP de 1,68 (IC: 0,61 - 4,58), sugerindo um possível papel dessa variável na identificação de casos. No que diz respeito às formas clínicas, os pacientes com hanseníase virchowiana apresentaram positividade em 100% dos casos (2/2), enquanto aqueles com hanseníase dimorfa (MHD) tiveram 46,15% de positividade (6/13), com uma RP de 2,16 (IC: 1,20 - 3,89; $p=0,326$), apontando para um maior potencial de positividade em casos mais avançados, ainda que sem significância estatística. Por outro lado, as variáveis relacionadas ao exame dermatoneurológico e ao grau de incapacidade física (GIF) não mostraram associações estatisticamente significativas, mas observaram-se padrões interessantes, como a positividade de 50% (6/12) nos pacientes sem incapacidade (Tabela 7).

Tabela 7 - Características clínicas dos contatos domiciliares com diagnóstico de hanseníase e teste Índice 2 reagentes. Setembro de 2022 a agosto de 2024

Variáveis	Contatos com diagnóstico de hanseníase (n)	Teste Índice 2 reagente n(%)	RP	IC95%	P-VALOR
Exame dermatoneurológico					
Sadio	4	2 (50,00)	1	-	-
Doente	15	6 (40,00)	0,80	0,25-25	1,000
Baciloscopia					
Negativo	14	5 (35,71)	1		
Positivo	5	3 (60,00)	1,68	0,61-4,58	0,602
qPCR in house					
Negativo	12	1 (8,33)	1	-	-
Positivo	7	7 (100,00)	12,0	1,83-78,37	0,000*
Forma clínica					
MHI	1	0	0,0		
MHT	2	0	0,0		
MHD	13	6 (46,15)	1	-	-
MHV	2	2 (100,00)	2,16	1,20-3,89	0,326
Neural	1	0	0,0		
GIF					
0	12	6 (50,00)	1	-	-
1	5	2 (40,00)	0,8	0,23-2,69	0,659
2	2	0	0,0		

Legenda: RP - razão de prevalência; IC95% - Intervalo de confiança; p-valor - nível de significância

Fonte: Próprio autor

Na análise da acurácia diagnóstica do teste Índice 2, observou-se uma sensibilidade de 42,11% (IC: 23,14 – 63,72). O teste demonstrou alta especificidade de 100% (IC: 97,91 – 100). A acurácia foi de 94,47% (IC: 90,37 – 96,89). O VPP foi de 100% (IC: 67,56 – 100), demonstrando confiança na

identificação de casos positivos, enquanto o VPN foi de 94,24% (IC: 89,98 – 96,89) (Tabela 8).

Tabela 8 - Propriedade diagnóstica do teste índice 2

Classificação do grupo de estudo	%	IC 95%
Sensibilidade (08/19)	42,11%	23,14 – 63,72
Especificidade (180/180)	100%	97,91 - 100
Acurácia	94,47%	90,37 – 96,89
Valor Preditivo Positivo	100%	67,56 – 100
Valor Preditivo Negativo	94,24%	89,98 – 96,89

IC95% - Intervalo de confiança

Fonte: Próprio autor

6.2.3.1 Comparação dos dados quantitativos do qPCR *in house* e o qPCR do Teste Índice 2

A reação em cadeia da polimerase em tempo real, qualitativa e quantitativa, previamente validada para o Elemento Repetitivo (RLEP) de *M. leprae* (qPCR *in house*) (Sevilha-Santos; Cerqueira; Gomes, 2021), foi a técnica utilizada neste estudo para a quantificação do DNA e definição de casos de hanseníase, em conformidade com o padrão de referência adotado. O teste Índice 2 foi comparado, de maneira indireta, com qPCR *in house* quantitativo e o número de bacilos por reação que o kit qualitativo do teste Índice 2 detectou como resultado positivo variando entre de 3,85 a 21.533,30 bacilos.

Os resultados de quantificação absoluta foram representados por número de bacilos por baciloscopia (*pool* de todos os sítios). A quantificação relativa foi representada por bacilos por miligrama de pele. Observa-se que a quantidade de amostra influenciou na quantidade de bacilos. Provavelmente o resultado da baciloscopia é altamente influenciado pela quantidade e adequabilidade de amostra. Chama-se atenção para a comparação entre as amostras 201 e 241. No caso a amostra 201 apresentou uma quantificação absoluta muito menor do

que a da amostra 241, mas o valor das quantificações relativas se inverteu. A alta quantidade de bacilos na amostra 241 pode ser decorrente de uma quantidade maior de amostra humana na baciloscopia. No entanto, não há como excluir influência da qualidade do DNA ou da presença de inibidores de PCR neste resultado. Apesar disso, esta última hipótese é menos provável pela boa quantificação do DNA endógeno em todas as amostras de baciloscopia (Tabela 9).

Tabela 9 - Quantificação absoluta e relativa das amostras qPCR direcionada ao RLEP (teste padrão de referência)

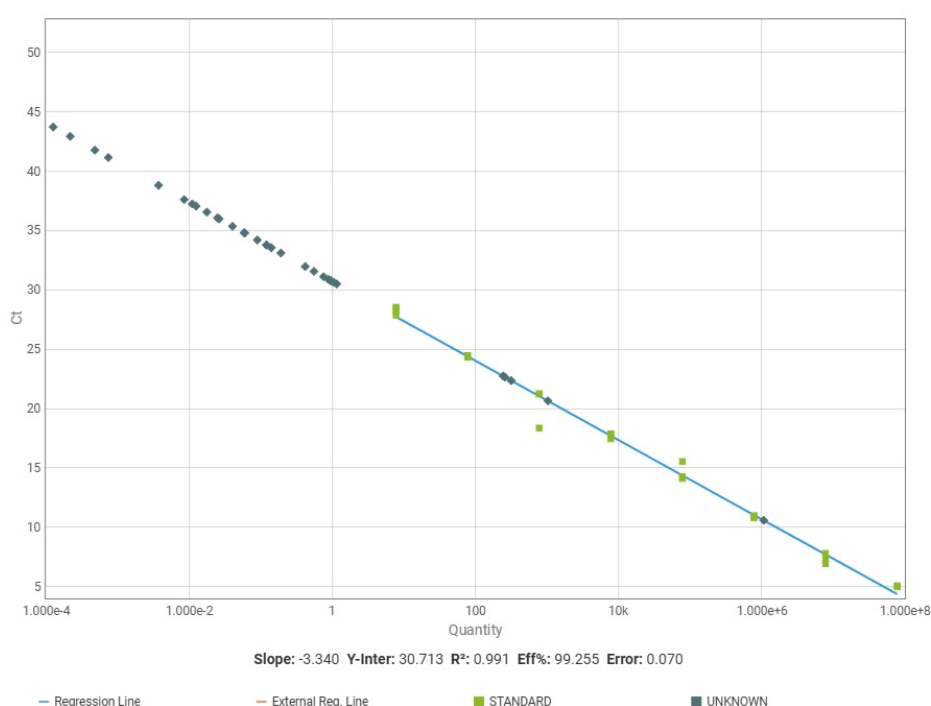
Amostra	Bacilos/baciloscopia (todos os sítios) (quantificação absoluta)	Bacilos por mg de pele (quantificação relativa)
16	3,85	0,39
201	33,63	11,21
202	16,30	2,81
203	28,4	37,04
205	9363,00	525,28
206	18,53	12,930
241	21533,3	9,93

Fonte: Próprio autor

Observa-se que todas as amostras positivas para RLEP (quadrado cinza) estão dentro da previsão da curva padrão, mas diversas amostras consideradas negativas foram sinalizadas fora do limite de detecção da curva padrão (Figura 6). Estas positivities comuns à qPCR com *sybr green* explicam a sensibilidade limitada da técnica e uma necessidade de análise do formato de curva de amplificação e da curva *melting*. A avaliação isolada do Cq pode retornar resultados imprecisos.

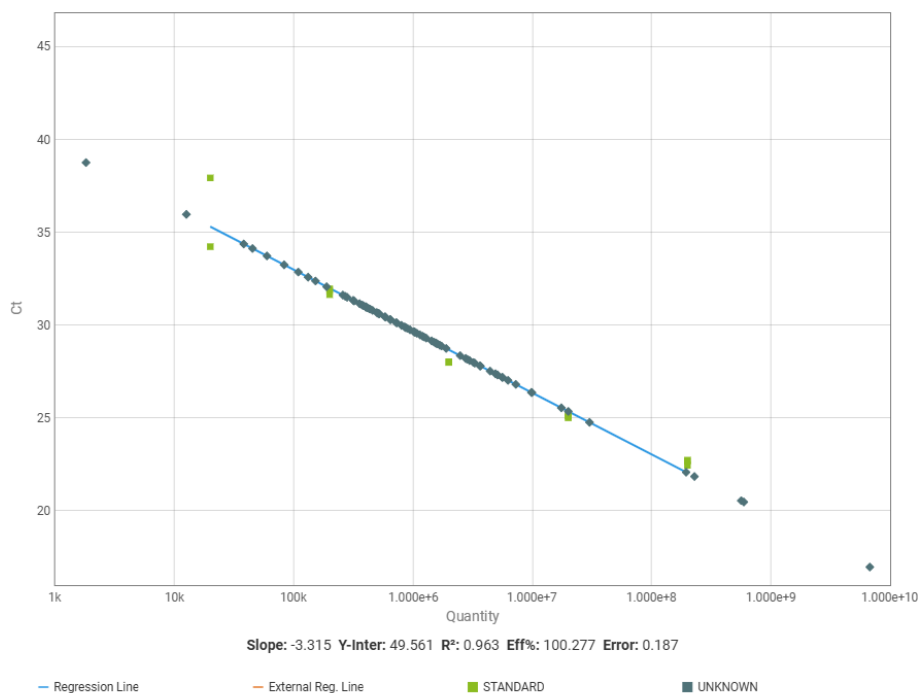
Por outro lado, a grande maioria das amostras coletadas pelo raspado intradérmico estavam dentro da curva padrão, comprovando que a quantidade e qualidade do DNA extraído de baciloscopia é comparável à coleta por biópsia (Figura 6). A análise da curva padrão gerada a partir do raspado intradérmico

apresentou excelente linearidade com coeficiente de determinação igual a 0,991 e 0,963 respectivamente para qPCR RELP e beta globulina humana, indicando alta consistência entre as concentrações do *template* e os valores de Ct. A inclinação da curva foi de -3,340 (RELP) e 3,315 (beta globulina), correspondendo a uma eficiência de amplificação dentro do intervalo considerado ideal (90–110%) (Figuras 6 e 7). Esses resultados confirmam a robustez do ensaio e a adequação dos reagentes e condições de reação para detecção e quantificação precisa de ácidos nucleicos no contexto avaliado.



Fonte: Próprio autor

Figura 6 - Curva padrão para a quantificação do *M. leprae*. qPCR direcionada ao RLEP (RLEP-PCR) (teste padrão de referência)



Fonte: Próprio autor

Figura 7 - Curva padrão para a quantificação da qPCR beta globulina humana. (teste padrão de referência)

6.3.4 Avaliação Comparativa dos Testes Índices 1 e 2 versus o Padrão de Referência no Diagnóstico de Hanseníase

O protocolo de avaliação aplicada detectou 22(7%) casos de hanseníase ativa, em 45,5% (10/22) dos casos diagnosticados o teste Índice 1 foi reagente e 42,1% (8/19) com o teste Índice 2 com resultado positivo. A maioria dos casos confirmados correspondeu a faixa etária média de 40 a 60 anos. A forma clínica dimorfa foi a mais predominante entre os casos confirmados. Dois contatos foram diagnosticados com a forma clínica indeterminada, dois com a forma clínica tuberculoide, 15 contatos com a forma clínica dimorfa e dois com a forma clínica virchowiana e uma como neutral pura.

O padrão de referência dos testes demonstrou que 5 contatos domiciliares tiveram baciloscopia positiva, destes, 4 apresentaram sorologia positiva. O qPCR mostrou-se altamente sensível, detectando positividade mesmo em casos com resultado de baciloscopia negativo. Ademias, observa-se que os testes Índice 1 e 2 complementam as limitações dos critérios clínicos, especialmente em formas mais discretas da doença. A maioria dos casos apresentou grau zero

de incapacidade física (13 casos), destacando a importância do diagnóstico precoce para prevenir e/ou minimizar a ocorrência de incapacidades físicas (Tabela 10).

Tabela 10 - Dados demográficos e clínicos dos contatos domiciliares de casos índice de hanseníase e desfecho dos critérios utilizados para compor o padrão de referência e os testes índice

Dados demográficos			Padrão de referência			Testes de índice		Dados relacionados à hanseníase	
Número	Idade	Sexo	Crítérios clínicos	Índice Bacilóscopico	qPCR <i>in house</i>	Teste Índice 1	Teste Índice 2	Classificação	GIF
16	35	Feminino	Negativo	0	Positivo	Não reagente	Positivo	Dimorfa	0
66	70	Masculino	Negativo	0.25	Negativo	Não reagente	Negativo	Dimorfa	0
193	69	Masculino	Negativo	1.0	Negativo	Não reagente	Negativo	Dimorfa	0
238	35	Feminino	Negativo	0.75	Negativo	Reagente	Positivo	Dimorfa	0
141	39	Feminino	Positivo			Reagente		Indeterminada	0
2	14	Feminino	Positivo	0	Negativo	Não reagente	Negativo	Dimorfa	2
5	49	Masculino	Positivo	0	Negativo	Não reagente	Negativo	Tuberculoide	1
10	43	Feminino	Positivo	0	Negativo	Não reagente	Negativo	Dimorfa	2
52	24	Feminino	Positivo	0	Negativo	Não reagente	Negativo	Neural	1
87	52	Feminino	Positivo	0	Negativo	Não reagente	Negativo	Dimorfa	1
112	53	Feminino	Positivo	0		Reagente		Dimorfa	1
116	39	Feminino	Positivo	0		Reagente		Dimorfa	1
123	43	Masculino	Positivo	0	Negativo	Reagente	Negativo	Dimorfa	0
145	41	Masculino	Positivo	0	Negativo	Não reagente	Negativo	Indeterminada	0
174	22	Masculino	Positivo	0	Negativo	Reagente	Negativo	Tuberculoide	0
201	69	Feminino	Positivo	0	Positivo	Não reagente	Positivo	Dimorfa	0
202	61	Feminino	Positivo	0	Positivo	Não reagente	Positivo	Dimorfa	0
203	62	Masculino	Positivo	0	Positivo	Não reagente	Positivo	Dimorfa	0
205	52	Feminino	Positivo	0	Positivo	Reagente	Positivo	Dimorfa	0
206	51	Feminino	Positivo	4.75	Positivo	Reagente	Positivo	Virchowiana	1
241	74	Masculino	Positivo	4.0	Positivo	Reagente	Positivo	Virchowiana	1
303	46	Feminino	Positivo	0	Negativo	Reagente	Negativo	Dimorfa	0

Dos 314 contatos incluídos no estudo, em 199 contatos foram aplicados os três testes (teste padrão, teste índice 1 e teste índice 2). O critério diagnóstico padrão (exame clínico + ANS + baciloscopia) identificou 15 casos em um total de 199 indivíduos, resultando em uma proporção de 0,0754 (IC: 0,0462 – 0,1206). Com a inclusão dos testes Índice 1 e 2, o número de casos aumentou para 19, elevando a proporção para 0,0955 (IC: 0,0620 – 0,1443). Esses resultados indicam que a inclusão dos testes adicionais aumentou a proporção de casos detectados, sugerindo uma possível melhora na sensibilidade do diagnóstico. Essa diferença representa um incremento de aproximadamente 26,65% na detecção de casos com o uso do método combinado em relação ao exame clínico isolado. (Tabela 11).

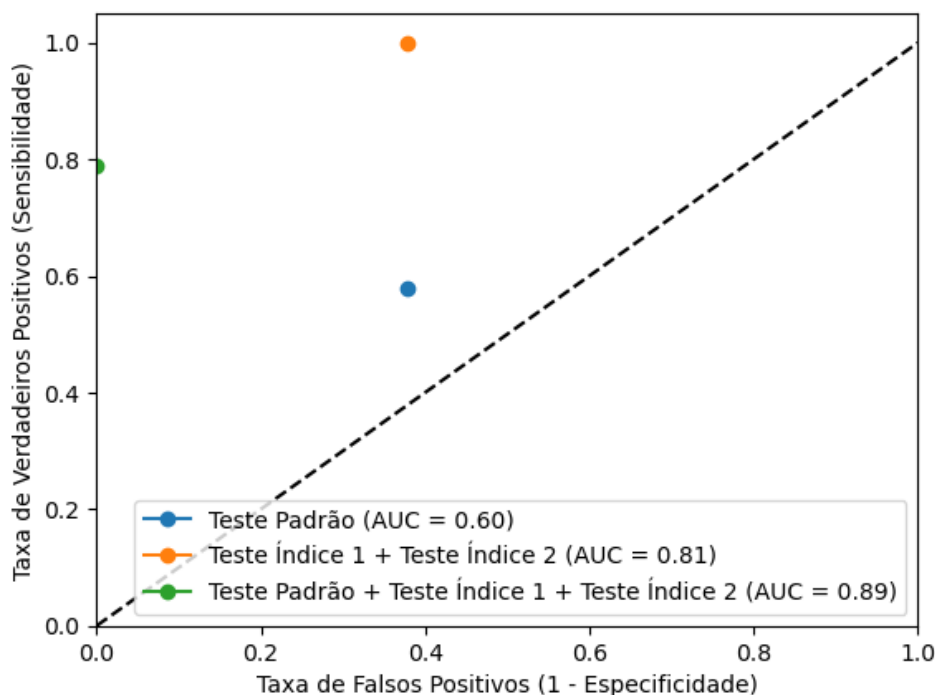
Tabela 11 - Detecção de novos casos de hanseníase entre contatos, por critério diagnóstico, considerando o padrão de referência e os testes índices 1 e 2

Critério diagnóstico	Número de casos diagnosticados	População total	Proporção	Intervalo de Confiança (95%)
Padrão de Referência (exame clínico + ANS+ Baciloscopia)	15	199	0,0754	0,0462 – 0,1206
Padrão de Referência (exame clínico + ANS+ Baciloscopia) + (teste Índice 1 e 2)	19	199	0,0955	0,0620 – 0,1443

Fonte: Próprio autor

A Figura 8 apresenta a curva ROC comparativa dos testes diagnósticos, considerando o universo de 199 contatos, destacando a performance de três diferentes testes: teste índice 1 + teste índice 2; teste padrão + teste índice 1 + teste índice 2; e teste padrão (exame clínico + ANS+ baciloscopia). O teste índice 1 + teste índice 2 mostrou uma sensibilidade de 57,89% e uma especificidade de 62,22%, enquanto o teste padrão + teste índice 1 + teste índice 2 alcançou uma sensibilidade de 100% e uma especificidade de 62,22%.

A análise da curva ROC revela que a combinação dos testes índice 1+2 com o teste padrão melhora a sensibilidade, embora haja uma diminuição na especificidade, resultando em uma maior taxa de falsos positivos.



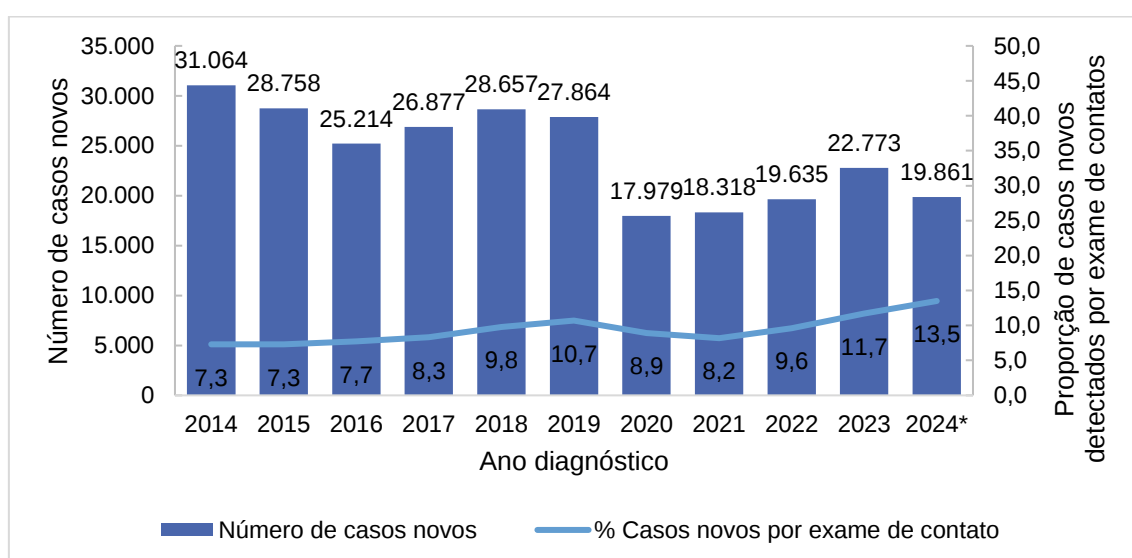
Fonte: Próprio autor

Figura 8 - Curva ROC Comparativa dos testes diagnósticos considerando o padrão de referência e os testes índices 1 e 2

6.3 ANÁLISE TEMPORAL E IMPACTO DO TESTE RÁPIDO ML-FLOW NA AVALIAÇÃO DE CONTATOS NA HANSENÍASE

Entre os anos de 2014 e 2023, foram diagnosticados no Brasil um total de 261.609 novos casos de hanseníase. Nesse período, observou-se uma tendência geral de queda no número de novos casos, com pico registrado em 2018 ($n=28.657$) e queda acentuada em 2020 ($n=17.979$), associada aos impactos da pandemia da Covid-19. A partir de 2021, observa-se uma recuperação gradual, chegando a 22.773 novos casos em 2023. Para 2024, dados parciais mostram um total de 19.861 novos casos notificados.

A proporção de novos casos detectados por meio do “exame de contato” apresentou aumento significativo no período, passando de 7,3% em 2014 para 13,5% em 2024, representando um aumento de 78,1%. Esse crescimento foi particularmente significativo entre 2022 (9,60%), 2023 (11,70%) e 2024 (13,00%). Ressalta-se que o ano de 2022 foi marcado pela incorporação, pelo Sistema Único de Saúde (SUS), do Teste Rápido *ML Flow* como ferramenta de apoio ao diagnóstico na população de contatos de casos de hanseníase (Figura 8).



Fonte: Boletim Epidemiológico Hanseníase 2025

*Dados parciais

Figura 9. Número de casos novos e proporção de casos diagnosticados por exame de contatos. Brasil, 2014 a 2024*

7 DISCUSSÃO

Os dados epidemiológicos do Brasil destacam a manutenção da transmissão contínua e do diagnóstico tardio da hanseníase. Em 2023, 4,2% dos novos casos foram entre crianças menores de 15 anos. Além disso, houve um aumento significativo em novos casos com deficiências físicas. Essa situação preocupante exige que o Brasil adote estratégias ousadas, incluindo uma avaliação mais detalhada dos contactantes (Brasil, 2025; WHO, 2024).

A hanseníase, uma doença tropical negligenciada de grande magnitude, que ainda hoje representa um importante desafio para a saúde pública, especialmente em virtude das incapacidades e deformidades que podem surgir quando o diagnóstico é tardio. Portanto a validação de testes laboratoriais que possam ser realizados no ponto de atendimento ao paciente (*point of care*), ou baseados em técnicas de biologia molecular, são essenciais para promover o diagnóstico precoce e a redução de transmissão da doença, mitigando seu impacto em populações mais vulneráveis (Gómez et al., 2018; Lopes-Luz et al., 2023).

O diagnóstico tardio da hanseníase, frequentemente associado à investigação inadequada de contatos, representa um desafio persistente para o controle da doença. A falta de rigor na realização desse exame, dificuldade em localizar e acompanhar os contatos, compromete a eficácia das ações de vigilância epidemiológica e dificulta a interrupção da cadeia de transmissão. Para reverter esse cenário, é fundamental investir em estratégias para melhorar a detecção precoce, ampliar o acesso ao diagnóstico e tratamento, e fortalecer a vigilância epidemiológica (Brasil, 2022a; De Alecrin et al., 2022; Teixeira et al., 2020; WHO, 2021).

A hanseníase permanece como importante problema de saúde pública, particularmente em regiões com menor acesso a serviços de saúde. A compreensão dos fatores que contribuem para o diagnóstico tardio é essencial para implementar estratégias eficazes de detecção precoce e tratamento adequado. O diagnóstico ainda é essencialmente clínico e a semelhança com outras doenças dermatológicas frequentemente atrasa o diagnóstico (WHO, 2018; Talhari S et al., 2006).

Recentes evidências científicas no campo laboratorial despontam como uma abordagem promissora para o diagnóstico da hanseníase, permitindo a identificação

da doença em estágios iniciais, implementação de medidas terapêuticas mais eficazes e identificação de contatos com maior risco de adoecimento (Gurung et al., 2019; Lopes-Luz et al., 2023).

A literatura científica apresenta dados significativos sobre a incidência de hanseníase entre contatos domiciliares, bem como os fatores associados à sua detecção. Neste estudo foram identificados 22/314 (7%) casos de hanseníase entre os contatos. Embora os dados sobre a incidência de hanseníase entre contatos variem substancialmente, é consenso que a realização de exames detalhados nos contatos tem um impacto decisivo na detecção precoce da doença.

Embora neste estudo, a análise de outras variáveis como vínculo parental e classificação operacional do caso índice, não apresentaram diferenças significativas, foram observadas algumas tendências, como a maior proporção de consanguinidade linear e com forma clínica dimorfa no grupo caso de hanseníase. Estes achados corroboram com estudos anteriormente realizados que identificaram aspectos relevantes para identificação de grupos de maior risco de adoecimento (De Alecrin et al., 2022; Sales et al., 2011; Sarno et al., 2012; Teixeira et al., 2020).

O estudo de Sales et al. (2011), aborda a incidência de hanseníase entre os contatos domiciliares, destacando a prevalência elevada entre aqueles que apresentavam maior exposição ao paciente com hanseníase. A análise multinível dos fatores de risco identificou que a proximidade e a exposição prolongada aos pacientes eram determinantes chave para o desenvolvimento da doença entre os contatos, apontando uma alta taxa de prevalência, especialmente entre os contatos com maior tempo de exposição e vulnerabilidade.

Em contrapartida, no estudo de acompanhamento de 25 anos de contatos domiciliares, foi observado uma maior taxa de detecção entre aqueles que conviviam com pacientes multibacilares (Sarno et al., 2012). Ademais, no estudo de coorte de base populacional com informações de registro do SINAN, também foi evidenciado maior frequência de diagnóstico entre contratos de casos índices multibacilares. O estudo também observou variações regionais significativas na incidência, com a maior predominância registrada em áreas endêmicas do país, como o Nordeste, região do Brasil com elevado índice de vulnerabilidade social (Teixeira et al., 2020).

Em um estudo de revisão sistemática revelou que fatores como idade, sexo e histórico familiar desempenham um papel importante no desenvolvimento da doença entre os contatos. A análise sugeriu que a identificação de contatos de risco, como aqueles com antecedentes familiares, poderia facilitar a detecção precoce e reduzir a transmissão (De Alecrin et al., 2022).

Esses estudos demonstram que, embora existam variação nas taxas exatas de incidência entre os estudos, há consenso sobre a predominância da hanseníase entre os contatos domiciliares. Além disso, fatores como tempo de exposição, histórico familiar e presença de casos multibacilares estão fortemente associados ao aumento do risco de desenvolvimento da doença. Portanto, pode-se afirmar que a detecção precoce, por meio de exames complementares e vigilância ativa, é essencial para a realização do tratamento oportuno e da quebra da cadeia de transmissão da hanseníase.

Espera-se que os contatos consanguíneos mais velhos, com exposição a casos índice com alto índice bacteriológico no raspado intradérmico, tenham maior risco de desenvolver hanseníase. Da mesma forma, nossa pesquisa atual identificou que a idade avançada dos contactantes estava significativamente ligada a uma maior incidência de hanseníase entre contatos (Bazan-Furini et al., 2011; De Alecrin et al., 2022; Limeira et al., 2013; Sales et al., 2011; Sarno et al., 2012; Teixeira et al., 2020).

A incorporação de novas tecnologias tem se mostrado essencial para identificar as lacunas existentes na detecção da hanseníase. Dessa forma, a utilização de novas técnicas laboratoriais para identificação de doenças em seus estádios iniciais, vem sendo amplamente estudadas. Neste contexto, os testes moleculares, como a reação em cadeia da polimerase (PCR), juntamente com os avanços nas técnicas sorológicas, demonstram um potencial significativo e trazem esperança para a melhora da detecção precoce e interrupção da cadeia de transmissão da doença (Bührer-Sékula, 2008; De Moura et al., 2008; Lima et al., 2019; Penna et al., 2016).

A análise dos resultados revela uma considerável variabilidade na sensibilidade e especificidade dos testes sorológicos para hanseníase. Embora os estudos demonstrem consistência dentro de grupos específicos, a heterogeneidade metodológica, com diferentes técnicas, antígenos e populações estudadas, dificulta a comparação direta entre eles. Essa variabilidade ressalta a necessidade de

padronização dos métodos e de estudos mais robustos para avaliar o desempenho dos testes em diferentes contextos. Tal abordagem contribui para a otimização do uso de recursos e para a obtenção de evidências robustas que fundamentem futuras decisões de política pública (Gurung et al., 2019; Lopes-Luz et al., 2023).

O Brasil foi pioneiro na incorporação do teste rápido ML-FLOW, no ponto de atendimento ao paciente (*point of care*) e nos testes baseados em biologia molecular por qPCR para contatos, ampliando o rol de exames complementares para o auxílio diagnóstico na hanseníase. Contudo, torna-se essencial a realização de estudos que avaliem a acurácia de exames diagnósticos nessa população específica. Esses estudos são fundamentais para subsidiar o monitoramento da implementação do novo Protocolo Clínico do Ministério da Saúde do Brasil, além de embasar decisões estratégicas voltadas para o controle da doença no país (Brasil, 2021c, 2021b, 2022a).

É importante destacar que o presente estudo consistiu em uma investigação da acurácia diagnóstica do Bioclin FAST ML FLOW Hanseníase (teste índice 1) e o XGEN MASTER LEPRAE (teste índice 2). A proposta central foi avaliar o desempenho desses testes como ferramentas diagnósticas na prática clínica. Neste estudo, a aplicação do teste índice 2 diferenciou-se do preconizado pelo Ministério da Saúde, uma vez que este foi realizado para todos os contatos que aceitaram participar da pesquisa, e, a amostra analisada correspondeu ao raspado intradérmico, seguindo o preconizado para análise de baciloscopia.

Os testes rápidos baseados na detecção de anticorpos, como o ML-FLOW, oferecem uma alternativa mais acessível, podendo ser empregado em qualquer ambiente de atendimento, independentemente da existência de estrutura laboratorial para sua execução. Contudo, estudos de revisão sistemática apontam uma variação importante na sensibilidade do teste (Brasil, 2022b; Gurung et al., 2019; Penna et al., 2016; Romero et al., 2022).

O estudo de Bazan-Furini et al. (2011) focou na detecção precoce da hanseníase através da avaliação de anticorpos anti-PGL-1 em contatos domiciliares, especialmente aqueles com histórico familiar. Embora o estudo não tenha fornecido uma taxa específica de incidência, os resultados indicaram que a detecção precoce é crucial para reduzir a transmissão, principalmente entre aqueles com maior risco devido à consanguinidade ou antecedentes familiares de hanseníase.

Neste estudo o ML Flow foi reagente em 30,08% nos contatos maiores de 15 anos, sinalizando que o grupo adulto tem mais de duas vezes a chance de ser reagente em comparação aos menores de 15 anos. Os resultados mostraram que os contatos adultos apresentaram mais resultado reagente em filhos de pacientes e em contatos de casos multibacilares, indicando maior risco de exposição nesses grupos, especialmente em contextos endêmicos.

Os contatos domiciliares (principalmente familiares) demonstraram maior probabilidade de resultados positivos no teste, indicando exposição significativa ao bacilo, segundo o estudo de Barreto et al. (2020). A soropositividade entre contatos é maior entre aqueles que convivem com pacientes MB, reforçando a importância do teste como ferramenta para identificar indivíduos em risco.

Entre os 22 casos diagnosticados neste estudo, 50% destes, apresentam ML Flow com resultado reagente entre os contatos de casos de hanseníase que foram diagnosticados como doentes exclusivamente pelo exame dermatoneurológico, sugerindo que o teste pode ser uma ferramenta útil para identificar indivíduos com maior probabilidade de desenvolver a doença, especialmente em contextos onde o diagnóstico clínico é desafiador. Esses achados estão alinhados com estudos anteriores, como o de Gómez et al. (2018), que destacaram a utilidade de testes rápidos baseados em antígenos específicos da hanseníase para a triagem de contatos, mesmo em cenários com baixa endemicidade.

Ademais, a maior proporção de teste reagente ocorreu nos contatos com baciloscopia positiva e casos multibacilares. Os casos de hanseníase virchowiana apresentaram reatividade ao teste rápido (100%), enquanto na dimorfa a proporção foi de 40%. Embora, neste estudo, essa associação não tenha sido estatisticamente significativa, essa tendência corrobora com achados na literatura, que observaram uma correlação entre a positividade de testes sorológicos e a presença de bacilos viáveis em pacientes multibacilares reforçando a ideia de que o teste rápido pode estar associado a uma maior carga bacilar ou a uma resposta imunológica mais pronunciada (Rodrigues; Lockwood, 2011).

No presente estudo, o teste rápido FAST ML FLOW, apresentou sensibilidade de 45,45% e especificidade de 74,91%, no diagnóstico dos casos de hanseníase entre os contatos. Resultado divergente dos achados encontrados do fabricante que

apresenta sensibilidade clínica de 90,8% e especificidade é 98% (Quibasa Química Básica LTDA, 2022). É importante ressaltar que as propriedades do teste foram calculadas a partir de amostras obtidas exclusivamente de pacientes multibacilares clinicamente conhecidas. No nosso estudo, as amostras contemplaram todas as classificações clínicas, tendo apenas dois virchowiano entre os contatos com diagnóstico de hanseníase, para os quais o teste foi reagente.

Pesquisas anteriores apontam o ML Flow como uma ferramenta prática e valiosa em programas de controle de hanseníase, principalmente na identificação de grupo de risco entre os contatos. Contudo os resultados de sensibilidade são divergentes quando comparados diagnósticos em PB e MB. Enquanto nos pacientes MB apresenta alta sensibilidade, permitindo intervenções precoces em contatos soropositivos, nos PB e na população de contatos, a sensibilidade encontrada foi baixa. Esta situação pode acontecer em decorrência da menor carga bacteriana neste grupo, que produz níveis baixos de anticorpos anti-PGL-I, reduzindo a capacidade do M-L Flow de detectar infecção em estágios iniciais ou subclínicas (Bührer-Sékula, 2008; De Moura et al., 2008; Penna et al., 2016).

No estudo de revisão sistemática e meta-análise de Romero et al., (2022), que avaliou a acurácia de testes sorológicos rápidos para hanseníase em locais de atendimento, a sensibilidade média dos testes variou de 56% a 80%, dependendo da população e da classificação da doença (multibacilar ou paucibacilar). A especificidade foi geralmente alta, acima de 90%, indicando bom desempenho em evitar falso-positivos.

Este estudo apresentou uma acuraria de 72,84%, com sensibilidade e especificidade abaixo de 50% e 80% respectivamente. Embora o teste seja fácil de realizar e de baixo custo, o desempenho do teste neste estudo, torna-o inadequado como uma ferramenta de diagnóstico independente. É fundamental que novos estudos sejam realizados para desenvolver testes diagnósticos mais precisos e acessíveis, com o objetivo de melhorar o controle da hanseníase em áreas endêmicas.

Os nossos achados corroboram com estudos anteriores, que demonstram que o ML Flow, isoladamente, não é suficiente para o diagnóstico preciso de hanseníase em contatos, especialmente em casos PB. Sua baixa sensibilidade nesses grupos exige o uso de métodos complementares e exames clínicos adequados. Ademais, para os contatos com teste rápido reagente, o acompanhamento regular é

indispensável para monitorar a progressão da doença e implementar medidas preventivas eficazes (Bührer-Sékula, 2008; De Moura et al., 2008; Penna et al., 2016).

Uma das principais limitações dos estudos de precisão anteriores para hanseníase é sua falha em aderir às diretrizes metodológicas validadas internacionalmente. A recente incorporação do teste rápido ML-FLOW (*point of care*) tem como alvo principal o contato com teste rápido reagente para conter a transmissão da hanseníase e sobretudo realizar o diagnóstico nas fases iniciais da doença.

Representa também, um despertar dos profissionais de saúde sobre a avaliação dos contatos com qualidade, que perpassa da vigilância epidemiológica até a assistência. Em nosso estudo, o valor preditivo negativo foi de quase 95%, embora poucos casos de MB não tenham sido detectados. Esses dados sugerem que, embora o Teste Rápido ML Flow possa ser útil para excluir a hanseníase em contactantes intradomiciliares devido ao seu VPN elevado, ele não apresenta desempenho satisfatório para uso isolado como ferramenta diagnóstica (Gurung et al., 2019; Romero et al., 2022; Torres et al., 2021).

O XGEN foi projetado para detectar o alvo RLEP de *M. leprae*, que tem entre 19 e 37 cópias por patógeno, visando alta sensibilidade. Outros alvos, incluindo micobactérias e genes humanos, servem como controles de reação. De acordo com o qPCR *in house* quantitativo (teste padrão de referência), o teste XGEN conseguiu identificar menos de 5 bacilos, representando um resultado fortemente concordante com o produto do rótulo registrado.

O teste XGEN mostrou um resultado positivo em 42,11% dos contatos com hanseníase. Isso foi menor do que o previsto para PCR visando RLEP isolado em amostras de biópsia, contudo, em linha com outros estudos que testaram qPCR em amostra de raspado intradérmico. A técnica multiplex, que inclui um gene *Mycobacteria* (16S), também pode ter influenciado esse resultado. Estudos anteriores de PCR visando o gene do RNA ribossômico 16S de *M. leprae* (Lima et al., 2022; Sevilha-Santos; Cerqueira; Gomes, 2021) relataram sensibilidades mais baixas, alinhando-se com nossas descobertas.

Curiosamente, o teste XGEN foi positivo em 5 pacientes com baciloscopia de raspado intradérmico negativo, mas, negativo em 2 dos 5 contatos com baciloscopia positiva. Ambos os pacientes não apresentaram sinais clínicos de hanseníase e o índice baciloscópico correspondeu ao valor de 0,25 e 1,0 respectivamente. Embora a

qPCR seja geralmente mais sensível do que as técnicas de coloração, dados do mundo real mostram discrepâncias semelhantes devido a fatores como técnicas de pipetagem, condições de armazenamento e inibidores de PCR (Gurung et al., 2019; Sevilha-Santos; Cerqueira; Gomes, 2021). Ademais, similar aos nossos resultados, no estudo realizado por Azevedo et al., (2017) a concordância entre a baciloscopia e o qPCR não foi de 100%, apresentando resultados de qPCR negativos para pacientes com baciloscopia positiva. Na análise das baciloskopias com raspado intradérmico, o estudo demonstrou que quanto menor o IB menor a concordância com o qPCR.

Os resultados do presente estudo destacam que o XGEN apresentou positividade estatisticamente significativa em pacientes com qPCR *in house* positivo, com 100% dos casos reagentes em comparação a apenas 8,33% nos negativos. Essa forte associação sugere que o XGEN pode ser altamente sensível para identificar casos de hanseníase com carga bacilar detectável por métodos moleculares.

Esses achados estão alinhados com diversos estudos que demonstraram a alta sensibilidade e especificidade do qPCR para detectar *Mycobacterium leprae* em amostras de pacientes multibacilares. Além disso, a maior positividade em pacientes com baciloscopia positiva em relação aos negativos, embora sem significância estatística, reforça a hipótese de que o teste pode estar associado à carga bacilar, conforme observado em estudos que correlacionaram a positividade do qPCR com a presença de bacilos viáveis (Azevedo et al., 2017; Barbieri et al., 2019; Gurung et al., 2019; Manta et al., 2022; Martinez et al., 2006; Sevilha-Santos; Cerqueira; Gomes, 2021).

Em relação às formas clínicas, observou-se que todos os casos de hanseníase virchowiana apresentaram positividade com o XGEN, enquanto na hanseníase dimorfa a positividade foi de 46,15%. Essa tendência sugere que o teste pode ser mais sensível em formas clínicas avançadas, o que está em consonância com estudos como o de (Manta et al., 2022; Sevilha-Santos; Cerqueira; Gomes, 2021), que relataram maior detecção de DNA bacteriano por qPCR em pacientes multibacilares. Por outro lado, mesmo o GIF não tendo apresentado associação estatisticamente significativa, observou-se no estudo que 50% dos pacientes sem incapacidade apresentaram qPCR positivo.

Esses achados ressaltam a complexidade da resposta imunológica na hanseníase e a necessidade de estudos futuros com amostras maiores para confirmar o potencial do uso como ferramenta complementar ao diagnóstico clínico, especialmente quando associado ao diagnóstico precoce da doença.

A análise da acurácia diagnóstica do XGEN revelou uma sensibilidade de 42,11%, indicando que o teste identifica corretamente pouco menos da metade dos casos verdadeiros de hanseníase. Embora a sensibilidade seja moderada, a especificidade de 100% demonstra que o teste é altamente confiável para descartar casos negativos, reduzindo a probabilidade de falsos positivos. A acurácia geral de 94,47% reforça a utilidade do teste como uma ferramenta complementar no diagnóstico, especialmente em cenários onde a confirmação de casos positivos é crucial. Esses achados estão alinhados com estudos como os de (Azevedo et al., 2017; Barbieri et al., 2019; Martinez et al., 2006, 2011, 2014), que destacaram a importância de testes com alta especificidade e VPP em áreas endêmicas, onde a confirmação rápida e precisa de casos é essencial para o controle da doença.

Especialistas expressam preocupações sobre o real significado de uma qPCR de amostras de raspado intradérmico em contactante assintomáticos de casos de hanseníase. Alguns questionam se isso poderia meramente indicar uma infecção que se resolverá espontaneamente, considerando o padrão de resposta da relação parasita hospedeiro. Essa possibilidade é minimizada pela validação do kit XGEN, uma vez que o alvo 16S *Mycobacteria* é geralmente positivo em um limiar de pelo menos 100 cópias de bacilos por reação de acordo com o fabricante, representando uma alta carga relativa de bacilos. Assim, a positividade no kit XGEN também pode ser incluída como uma definição de caso, dada sua alta especificidade diagnóstica para hanseníase (Gama et al., 2018).

Outro tópico importante neste estudo é que o kit XGEN foi avaliado em amostras de raspado intradérmico em condições do mundo real, que são mais fáceis de coletar do que biópsias de pele. Esses resultados mostram que o uso do XGEN em amostras de raspado intradérmico combina a facilidade da coleta com propriedades de precisão diagnóstica equilibradas. As amostras podem ser coletadas no ponto de atendimento do paciente e enviadas aos laboratórios estaduais ou até municipais, desde que preparadas para realização de técnicas de biologia molecular

de todos os territórios do Brasil. No entanto, como reforçado por este estudo, o exame clínico ainda permanece essencial para o diagnóstico da hanseníase.

Esses resultados indicam que variáveis como baciloscopia e formas clínicas mais avançadas, apesar de não significativas estatisticamente, merecem atenção em estudos futuros. Esses resultados sugerem que, apesar de sua sensibilidade limitada, o qPCR XGEN apresenta alta especificidade, VPP e acurácia, características que reforçam seu potencial como ferramenta complementar no diagnóstico de hanseníase, especialmente para confirmar casos positivos e excluir negativos.

O estudo demonstrou uma proporção elevada de contactantes (7%) com hanseníase quando comparado à população geral brasileira. Associado a inclusão dos testes índice 1 e 2 combinados com o padrão de referência, observou-se um aumento significativo na proporção de casos diagnosticados, passando de 0,0754 para 0,0955, representando um incremento de aproximadamente 26,65%.

Esse incremento reforça a importância da utilização de ferramentas complementares, como testes sorológicos e moleculares, para melhorar a sensibilidade do diagnóstico. Estudos anteriores já haviam destacado que a combinação de métodos clínicos e laboratoriais pode aumentar a detecção de casos, especialmente em estágios iniciais da doença, quando as manifestações clínicas são menos evidentes (Lopes-Luz et al., 2023; Romero et al., 2022).

Complementando essa observação, a inclusão dos testes índice pode melhorar a detecção de casos, potencialmente identificando indivíduos que não seriam diagnosticados apenas com os métodos tradicionais. Esse cenário contribui para o aumento na detecção de casos e, conseqüentemente, da quebra da cadeia de transmissão e alcance das metas da OMS de eliminação da transmissão da hanseníase.

A Organização Mundial de Saúde e o Ministério da Saúde do Brasil reforçam a importância da avaliação detalhada dos contatos de uma pessoa diagnosticada com hanseníase. Esta avaliação propicia um diagnóstico precoce e tratamento oportuno dos casos de hanseníase neste grupo, prevenindo incapacidades e quebrando a cadeia de transmissão da doença (Brasil, 2021a, 2022a; WHO, 2021).

Na última década, observa-se uma melhora nos indicadores relacionados ao diagnóstico da hanseníase em contatos. Na análise temporal do período de 2014 a

2023 observa-se uma tendência geral de redução no número de novos casos de hanseníase no Brasil, com oscilações influenciadas por fatores externos, como a pandemia da Covid-19, que impactou negativamente a detecção em 2020. No entanto, a recuperação gradual dos casos notificados a partir de 2021 sugere um retorno das atividades de vigilância e diagnóstico.

Adicionalmente, ao longo da série observa-se o aumento expressivo na proporção de novos casos identificados por meio do exame de contato, evidenciando um crescimento de 78,1%. Esta melhora no desempenho do indicador aponta que os casos de hanseníase estão sendo diagnosticados no ambiente domiciliar, melhorando a vigilância ativa e impactando na quebra da cadeia de transmissão e redução da carga da hanseníase (Brasil, 2025).

Ademais, no ano de 2022 o Ministério da Saúde incorporou o teste rápido ML Flow como ferramenta de apoio ao diagnóstico da hanseníase, na população de contatos. Assim, esse avanço na detecção de casos entre contatos, pode estar associado, em parte, à incorporação do teste, reforçando a importância de estratégias diagnósticas complementares na identificação precoce da doença. (Brasil, 2021c, 2022a). O aumento contínuo dessa proporção entre 2022 e 2024 reforça a relevância do rastreamento de contatos como uma ferramenta essencial no controle da hanseníase, possibilitando intervenções precoces e redução da transmissão da doença.

Uma limitação deste estudo é a conclusão pendente da fase de acompanhamento do protocolo, que é extensa e custosa, com previsão de duração de cinco anos. O risco de hanseníase entre contatos com sorologia positiva é cumulativo e dados adicionais do período de acompanhamento do estudo do mundo real são importantes. Em áreas endêmicas de hanseníase, a OMS valoriza os benefícios secundários das intervenções. Dados brasileiros pós 2022 também mostram um aumento em novos casos rastreados para exames de contatos após a adoção do teste rápido ML FLOW para contactantes de hanseníase (Gama et al., 2019; WHO, 2018; Richardus et al., 2021).

8 CONCLUSÃO

Este estudo destaca os benefícios do emprego das técnicas de realização de sorologia *point of care* ML-FLOW e XGEN, juntamente com exames clínicos meticulosos, para o diagnóstico de hanseníase entre contatos de casos índices em um cenário do mundo real. Esses testes exibiram reprodutibilidade importante, alinhando-se com as expectativas dos fabricantes. Seu uso também promove indiretamente a detecção precoce, oferecendo assim uma estratégia promissora no trabalho contínuo em busca da eliminação da transmissão da hanseníase.

Adicionalmente, este trabalho se propôs a avaliar as propriedades de ambos os testes, à luz do Protocolo Clínico de Diretrizes Terapêuticas do Ministério da Saúde para avaliação de contatos domiciliares. Embora o estudo tenha demonstrado que esses testes não sejam adequados como ferramentas de diagnóstico independentes, seus resultados demonstram Valor Preditivo Negativo adequado, o que reforça a relevância de sua incorporação como tecnologias complementares, contribuindo como estratégias para redução da carga da doença e nas complicações associadas ao diagnóstico tardio.

Atualmente o Ministério da Saúde do Brasil recomenda a solicitação de baciloscopia de raspado intradérmico para pesquisa de *M. leprae* em contatos com teste rápido reagente e sinais e sintomas sugestivos para diagnóstico clínico. A solicitação da qPCR de amostra de biópsia é recomendada quando o resultado da baciloscopia é negativo.

Considerando os resultados deste estudo, que avaliou o Kit XGEN em amostras de raspado intradérmico, sob condições do mundo real, sugere-se a incorporação do qPCR com utilização destas amostras. Além de ser mais viável, dado que a coleta do raspado intradérmico é amplamente realizada nos serviços de saúde do país, sem a necessidade de encaminhamento para centros de referência, essa abordagem é preferível, uma vez que os resultados demonstraram um desempenho superior quando comparados com a baciloscopia. A implementação do qPCR a partir de amostras de raspado intradérmico representa um avanço significativo no diagnóstico da hanseníase, promovendo a democratização do acesso a essa tecnologia e potencializando a efetividade no controle da doença.

O aumento da proporção de casos diagnosticados a partir da aplicação de métodos combinados indica que sua utilização melhora a sensibilidade do diagnóstico, permitindo a identificação de um maior número de casos em comparação com o exame clínico isolado. No cenário real da saúde pública, essa abordagem combinada representa uma estratégia promissora para aprimorar a identificação precoce da doença e, conseqüentemente, contribuir para a interrupção da cadeia de transmissão.

Embora a adoção dessas tecnologias complementares, em conjunto com exames clínicos meticulosos, desponta como um avanço significativo no enfrentamento da hanseníase no Brasil, a realização de estudos adicionais, que ampliem a população estudada e sejam representativos da diversidade epidemiológica do Brasil, são importantes para validar esses achados e garantir sua aplicabilidade em diferentes contextos epidemiológicos no país.

REFERÊNCIAS

1. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (Brasil). *Produtos para Saúde*. BIOCLIN FAST ML FLOW HANSENÍASE (QUIBASA QUÍMICA BÁSICA LTDA). Brasília, DF: ANVISA, 2025. Disponível em: <http://consultas.anvisa.gov.br/#!/saude/25351537347202197/?numeroRegistro=10269360345>. Acesso em: 05.04.2025
2. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (Brasil). *Produtos para Saúde*. XGEN MASTER LEPRAE (MOBIUS LIFE SCIENCE INDÚSTRIA E COMERCIO DE PRODUTOS PARA LABORATÓRIOS LTDA). Brasília, DF: ANVISA, 2025. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#!/saude/25351446671202440/?numeroRegistro=80502070132>. Acesso em: 05.04.2025
3. ARAUJO, S. *et al.* Molecular evidence for the aerial route of infection of *Mycobacterium leprae* and the role of asymptomatic carriers in the persistence of leprosy. *Clinical Infectious Diseases*, v. 63, n. 11, 2016.
4. AZEVEDO, M. DE C. S. *et al.* qPCR detection of *Mycobacterium leprae* in biopsies and slit skin smear of different leprosy clinical forms. *Brazilian Journal of Infectious Diseases*, v. 21, n. 1, 2017.
5. BARBIERI, R. R. *et al.* Quantitative polymerase chain reaction in paucibacillary leprosy diagnosis: A follow-up study. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, v. 13, n. 3, 2019.
6. BAZAN-FURINI, R. *et al.* Early detection of leprosy by examination of household contacts, determination of serum anti-PGL-1 antibodies and consanguinity. *Memorias do Instituto Oswaldo Cruz*, v. 106, n. 5, 2011.
7. GOULART, I. M. B; PENNA, G. O.; CUNHA, G. Immunopathology of leprosy: The complexity of the mechanisms of host immune response to *Mycobacterium leprae*. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, v. 35, n. 4, 2002.
8. BOSSUYT, P. M. *et al.* STARD 2015: An updated list of essential items for reporting diagnostic accuracy studies. *Clinical Chemistry*, 2015.
9. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Guia de procedimentos técnicos: baciloscopia em hanseníase. Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2010. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/guia_procedimentos_tecnicos_cor_ticosteroides_hanseníase.pdf. Acesso em: 07.12.2024.
10. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Guia prático sobre a hanseníase. Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2027. Disponível

em:http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/guia_pratico_hanseníase.pdf. Acesso em: 07.12.2024.

11. BRASIL. Portaria de Consolidação nº 4, de 28 de setembro de 2017. Consolidação das normas sobre os sistemas e os subsistemas do Sistema Único de Saúde. Diário Oficial da União: seção 1, Brasília, DF, 03 out. 2017. Ministério da Saúde, Gabinete do Ministro. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/z/zika-virus/legislacao/portaria-de-consolidacao-no-4-de-28-de-setembro-de-2017.pdf/view> . Acesso em: 07.12.2024.
12. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Estratégia Nacional para Enfrentamento à Hanseníase: 2024 a 2030. Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2024. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/centrais-de-conteudo/publicacoes/svsa/hanseníase/estrategia-nacional-para-enfrentamento-a-hanseníase-2024-2030>. Acesso em: 07.12.2024.
13. BRASIL. COMISSÃO NACIONAL DE INCORPORAÇÃO DE TECNOLOGIAS NO SUS. Relatório de Recomendação n.º 690. Teste de detecção molecular qualitativa do *Mycobacterium leprae* para o diagnóstico de hanseníase. Brasília, DF: Conitec, 2021. disponível em: http://antigo-conitec.saude.gov.br/images/Relatorios/2021/Relatorio_690_teste-molecular_hanseníase.pdf. Acesso em: 07.12.2024.
14. BRASIL. COMISSÃO NACIONAL DE INCORPORAÇÃO DE TECNOLOGIAS NO SUS. Relatório de Recomendação n.º 689. Teste rápido imunocromatográfico para determinação qualitativa de anticorpos IgM anti-*Mycobacterium leprae* para diagnóstico complementar de Hanseníase. Brasília, DF: CONITEC, 2021. Disponível em: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2021/20220103_relatorio_testerapido_hanseníase_689.pdf/view. Acesso em: 07.12.2024.
15. BRASIL. COMISSÃO NACIONAL DE INCORPORAÇÃO DE TECNOLOGIAS NO SUS. Relatório de Recomendação n.º 689. Teste rápido imunocromatográfico para determinação qualitativa de anticorpos IgM anti-*Mycobacterium leprae* para diagnóstico complementar de Hanseníase. Brasília, DF: CONITEC, 2021. Disponível em: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2021/20220103_relatorio_testerapido_hanseníase_689.pdf/view. Acesso em: 07.12.2024.
16. BRASIL. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Hanseníase. 1. ed. Brasília, DF. Disponível em: https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/protocolo_clinico_diretrizes_terapias_hanseníase.pdf. Acesso em: 07.12.2024.
17. BRASIL. Revisão Sistemática: Acurácia dos testes laboratoriais complementares para o diagnóstico precoce de hanseníase. Brasília, DF, 2022. Disponível em: https://docs.bvsalud.org/biblioref/2022/01/1353068/3-revisaosistematacuraciatesteslaboratoriaisdiagnosticohans_DPzMYQO.pdf. Acesso em: 07.12.2024.

18. BRASIL. Guia de Vigilância em Saúde. 6. ed. revisada. Brasília, DF. 2024. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/t/tetano-acidental/publicacoes/guia-de-vigilancia-em-saude-6a-edicao.pdf/view>. Acesso em: 07.12.2024.
19. BRASIL. Boletim Epidemiológico de Hanseníase - Número Especial 2025. Brasília, DF D, 2025. Disponível em: <<https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a->>. Acesso em: 07.12.2024.
20. BÜHRER-SÉKULA, S. *et al.* Simple and fast lateral flow test for classification of leprosy patients and identification of contacts with high risk of developing leprosy. *Journal of Clinical Microbiology*, v. 41, n. 5, 2003.
21. BÜHRER-SÉKULA, S. Sorologia PGL-I na hanseníase. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, 2008.
22. BÜHRER, S. S. *et al.* A simple dipstick assay for the detection of antibodies to phenolic glycolipid-I of *Mycobacterium leprae*. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, v. 58, n. 2, 1998.
23. BUJANG, M. A.; ADNAN, T. H. Requirements for minimum sample size for sensitivity and specificity analysis. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*, 2016.
24. COLE, S. T. *et al.* Massive gene decay in the leprosy bacillus. *Nature*, v. 409, n. 6823, 2001.
25. DE ALECRIN, E. S. *et al.* Factors associated with the development of leprosy in Brazilian contacts: a systematic review. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de Sao Paulo*, v. 64, 2022.
26. DE MOURA, R. S. *et al.* Sorologia da hanseníase utilizando PGL-I: Revisão sistemática. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, 2008.
27. DE PAULA, N. A. *et al.* Human Skin as an Ex Vivo Model for Maintaining *Mycobacterium leprae* and Leprosy Studies. *Tropical Medicine and Infectious Disease*, v. 9, n. 6, 1 jun. 2024.
28. DEPS, P.; COLLIN, S. M. *Mycobacterium lepromatosis* as a Second Agent of Hansen's Disease. *Frontiers in Microbiology*, 2021.
29. DIÓRIO M. Aspectos microbiológicos e molecularares do *Mycobacterium leprae*. Hanseníase: avanços e desafios, 2014.
30. DRAPER P. Structure of *Mycobacterium leprae*. *Lepr Rev*, v. 2, p. 15–20, 1989.
31. EIDT, L. M. Trajectory in the Brazilian Public Health. *Saúde sociedade*, v. 13, 2004.

32. ELIOENAI, O: *et al.* Hanseníase Avanços e Desafios. Brasília, DF, 2014. Disponível em: <https://nesprom.unb.br/images/e-books/TICs/hanseniaaseavancoes.pdf>. Acesso em: 07.02.2025
33. FINE, P. E. M. *et al.* Household and dwelling contact as risk factors for leprosy in northern Malawi. *American Journal of Epidemiology*, v. 146, n. 1, 1997.
34. FOSS, N. T. Hanseníase: aspectos clínicos, imunológicos e terapêuticos. *Anais Brasileiros de Dermatologia*, v. 74, p. 113–19, 1999.
35. GAMA, R. S. *et al.* High frequency of *M. leprae* DNA detection in asymptomatic household contacts. *BMC Infectious Diseases*, v. 18, n. 1, 2018.
36. GAMA, R. S. *et al.* A novel integrated molecular and serological analysis method to predict new cases of leprosy amongst household contacts. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, v. 13, n. 6, 2019.
37. GHORPADE, A. K. Transepidermal elimination of *Mycobacterium leprae* in histoid leprosy: A case report suggesting possible participation of skin in leprosy transmission. *Indian Journal of Dermatology, Venereology and Leprology*, v. 77, n. 1, 2011.
38. GOMES, A. C. B. O processo de Armauer Hansen. *Jornal do Conselho Regional de Medicina do Rio Grande do Sul*, p. 13, 2000.
39. GÓMEZ, L. *et al.* Factors associated with the delay of diagnosis of leprosy in north-eastern Colombia: a quantitative analysis. *Tropical Medicine and International Health*, v. 23, n. 2, 2018.
40. GOULART, I. M. B. *et al.* Risk and protective factors for leprosy development determined by epidemiological surveillance of household contacts. *Clinical and Vaccine Immunology*, v. 15, n. 1, p. 101–105, 2008.
41. GURUNG, P. *et al.* Diagnostic accuracy of tests for leprosy: a systematic review and meta-analysis. *Clinical Microbiology and Infection*, 2019.
42. HAN, X. Y. *et al.* A new *Mycobacterium* species causing diffuse lepromatous leprosy. *American Journal of Clinical Pathology*, v. 130, n. 6, 2008.
43. LIMA, I. M. S. *et al.* Molecular and Biotechnological Approaches in the Diagnosis of Leprosy. In: *Hansen's Disease - The Forgotten and Neglected Disease*. 2019.
44. LASTÓRIA, J. C.; ABREU, M. A. M. M. DE. Hanseníase: diagnóstico e tratamento. *Diagnóstico e tratamento*, v. 17, n. 4, 2012.
45. LIMA, F. R. *et al.* Bacilloscopy and polymerase chain reaction of slit-skin smears and anti-phenolic glycolipid-I serology for Hansen's disease diagnosis. *Frontiers in Medicine*, v. 9, 2022.

46. LIMEIRA, O. M. *et al.* Active search for leprosy cases in Midwestern Brazil: a serological evaluation of asymptomatic household contacts before and after prophylaxis with bacillus Calmette-Guérin. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo*, v. 55, n. 3, 2013.
47. LOPES-LUZ, L. *et al.* Challenges and advances in serological and molecular tests to aid leprosy diagnosis. *Experimental Biology and Medicine*, 2023.
48. LYON, S. *et al.* Association of the ML Flow serologic test to slit skin smear. *Rev.Soc.Bras.Med.Trop.*, v. 41 Suppl 2, n. 1678- 9849 (Electronic), 2008.
49. MALATHI, M.; THAPPA, D. M. Fixed-duration therapy in leprosy: Limitations and opportunities. *Indian Journal of Dermatology*, 2013.
50. MANTA, F. S. DE N. *et al.* Development and validation of a multiplex real-time qPCR assay using GMP-grade reagents for leprosy diagnosis. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, v. 16, n. 2, 2022.
51. MARTINEZ, A. N. *et al.* Evaluation of real-time and conventional PCR targeting complex 85 genes for detection of *Mycobacterium leprae* DNA in skin biopsy samples from patients diagnosed with leprosy. *Journal of Clinical Microbiology*, v. 44, n. 9, p. 3154–3159, set. 2006.
52. MARTINEZ, A. N. *et al.* Evaluation of qPCR-Based assays for leprosy diagnosis directly in clinical specimens. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, v. 5, n. 10, 2011.
53. MARTINEZ, A. N. *et al.* PCR-Based Techniques for Leprosy Diagnosis: From the Laboratory to the Clinic. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, v. 8, n. 4, 2014.
54. MONOT, M. *et al.* On the origin of leprosy. *Science*, v. 308, n. 5724, p. 1040–1042, 2005.
55. MONTEIRO, Y. Hanseníase: história e poder no Estado de São Paulo. *Hansenologia Internationalis*, v. 12, p. 1–7, 1987.
56. NIITSUMA, E. N. A. *et al.* Factors associated with the development of leprosy in contacts: A systematic review and meta-analysis. *Revista Brasileira de Epidemiologia*, v. 24, 2021.
57. OPROMOLLA, D. V. A. Noções de hansenologia. *Centro de Estudos Dr. Reynaldo Quagliato*, 2000.
58. ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. Diretrizes para o Diagnóstico, Tratamento e Prevenção da Hanseníase. Genebra: ,2018. p.87.
59. PENNA, M. L. F. *et al.* Anti-PGL-1 Positivity as a Risk Marker for the Development of Leprosy among Contacts of Leprosy Cases: Systematic Review and Meta-analysis. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, v. 10, n. 5, 2016.

60. PESCARINI, J. M. *et al.* Socioeconomic risk markers of leprosy in high-burden countries: A systematic review and meta-analysis. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, v. 12, n. 7, 2018.
61. PLOEMACHER, T. *et al.* Reservoirs and transmission routes of leprosy; A systematic review. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, v. 14, n. 4, 2020.
62. QUIBASA QUÍMICA BÁSICA LTDA. BIOCLIN FAST ML FLOW HANSENÍASE: teste imunocromatográfico rápido para a determinação qualitativa de anticorpos IgM anti-Mycobacterium leprae. 2022.
63. RICHARDUS, J. H. *et al.* Leprosy post-exposure prophylaxis with single-dose rifampicin (LPEP): an international feasibility programme. *The Lancet Global Health*, v. 9, n. 1, 2021.
64. RIDLEY, D. S.; JOPLING, W. H. Classification of leprosy according to immunity. A five-group system. *International Journal of Leprosy and Other Mycobacterial Diseases*, v. 34, n. 3, 1966.
65. RODRIGUES, L. C.; LOCKWOOD, D. N. J. Leprosy now: Epidemiology, progress, challenges, and research gaps. *The Lancet Infectious Diseases*, 2011.
66. ROMERO, C. P. *et al.* Accuracy of rapid point-of-care serological tests for leprosy diagnosis: a systematic review and meta-analysis. *Memorias do Instituto Oswaldo Cruz*, v. 117, 2022.
67. SALES, A. M. *et al.* Leprosy among patient contacts: A multilevel study of risk factors. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, v. 5, n. 3, mar. 2011.
68. SARNO, E. N. *et al.* Leprosy exposure, infection and disease: A 25-year surveillance study of leprosy patient contacts. *Memorias do Instituto Oswaldo Cruz*, v. 107, n. 8, 2012.
69. SCOLLARD, D. M. *et al.* The continuing challenges of leprosy. *Clinical Microbiology Reviews*, 2006.
70. SERVIÇO NACIONAL DE LEPRA-BRASIL. Manual de Leprologia. Rio de Janeiro, 1960. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual_leprologia.pdf. Acesso em: 07.02.2025.
71. SEVILHA-SANTOS, L.; CERQUEIRA, S. R. P. S.; GOMES, C. M. Standardization of SYBR Green-Based Real-Time PCR Through the Evaluation of Different Thresholds for Different Skin Layers: An Accuracy Study and Track of the Transmission Potential of Multibacillary and Paucibacillary Leprosy Patients. *Frontiers in Microbiology*, v. 12, 2021.
72. SHARMA, R. *et al.* Isolation of Mycobacterium lepromatosis and Development

- of Molecular Diagnostic Assays to Distinguish *Mycobacterium leprae* and *M. lepromatosis*. *Clinical Infectious Diseases*, v. 71, n. 8, 2020.
73. SHEPARD, C. C.; MCRAE, D. H. *Mycobacterium leprae* in Mice: Minimal Infectious Dose, Relationship Between Staining Quality and Infectivity, and Effect of Cortisone. *Journal of Bacteriology*, v. 89, n. 2, 1965.
 74. SINGH, P. *et al.* Insight into the evolution and origin of leprosy bacilli from the genome sequence of *Mycobacterium lepromatosis*. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, v. 112, n. 14, 2015.
 75. TALHARI S *at al.* Manifestações cutâneas e diagnóstico diferencial. 4. ed. Manaus: *Dermatologia Tropical*, 2006.
 76. TEIXEIRA, C. S. S. *et al.* Incidence of and Factors Associated with Leprosy among Household Contacts of Patients with Leprosy in Brazil. *JAMA Dermatology*, v. 156, n. 6, p. 640–648, 1 jun. 2020.
 77. TERRA, F. Esboço histórico da lepra no Brasil. *Anais Brasileiros de Dermatologia*, v. 2, p. 3–4, 1926.
 78. TORRES, R. T. *et al.* Sensitivity and specificity of multibacillary and paucibacillary leprosy laboratory tests: A systematic review and meta-analysis. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease*, v. 100, n. 2, 2021.
 79. UASKA SARTORI, P. V. *et al.* Human Genetic Susceptibility of Leprosy Recurrence. *Scientific Reports*, v. 10, n. 1, 2020.
 80. URA, S.; BARRETO, J. A. Educação continuada em hanseníase: papel da biópsia cutânea no diagnóstico de hanseníase TT - *Hansen. int*, v. 29, n. 2, 2004.
 81. WHITING, P. F. *et al.* Evaluation of QUADAS, a tool for the quality assessment of diagnostic accuracy studies. *BMC Medical Research Methodology*, 2006.
 82. WHITING, P. F. *et al.* Quadas-2: A revised tool for the quality assessment of diagnostic accuracy studies. *Annals of Internal Medicine*, 2011.
 83. WILLIAMS, D. L. *et al.* The use of a specific DNA probe and polymerase chain reaction for the detection of *Mycobacterium leprae*. *Journal of Infectious Diseases*, v. 162, n. 1, 1990.
 84. WORLD HEALTH ORGANIZATION. Towards zero leprosy Global Leprosy (Hansen's disease) Strategy 2021-2030. World Health Organization, 2021.
 85. WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). Global leprosy (Hansen disease) update, 2023: Elimination of leprosy disease is possible – Time to act! week epidemiological record, 2024.

APÊNDICE A - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO - TCLE



Faculdade de Medicina da Universidade de Brasília

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido - TCLE

Convidamos o(a) Senhor(a) a participar voluntariamente do projeto de pesquisa **“Acurácia diagnóstica do uso em série da sorologia anti-pgl-1 seguida da reação em cadeia da polimerase em tempo real para o diagnóstico da hanseníase em contactantes intradomiciliares”**, sob a responsabilidade da pesquisadora Jurema Guerrieri Brandão. O projeto atuará, por meio de estratégia de acompanhamento de grupos de pacientes classificados como contato intradomiciliar de hanseníase a partir do diagnóstico precoce dos casos diagnosticados com a utilização da sorologia e da PCR em tempo real em contactantes de casos índices de hanseníase.

Também será realizada a técnica de sequenciamento de DNA para identificar variantes genéticas, além de análises de genotipagem para detecção de polimorfismos de nucleotídeo único (SNPs) associados à hanseníase. Essa inclusão possibilitará a elaboração de estratégias de intervenção mais eficazes, direcionadas aos contatos domiciliares com maior risco de adoecer.

O objetivo desta pesquisa é testar a acurácia da sorologia e da PCR em tempo real, em série, no diagnóstico da hanseníase em contactantes de casos índice.

O(a) senhor(a) receberá todos os esclarecimentos necessários antes e no decorrer da pesquisa e lhe asseguramos que seu nome não aparecerá sendo mantido o mais rigoroso sigilo pela omissão total de quaisquer informações que permitam identificá-lo(a).

A sua participação se dará por meio de realização de sorologia com coleta de sangue periférico, e baciloscopia de raspado intradérmico para realização do PCR em tempo real. O exame será realizado Ambulatório de Dermatologia do Hospital Universitário de Brasília. A liberação para realização dos exames complementares será realizada pelo seu médico assistente, após avaliação dermatoneurológica, durante a atividade de rotina de avaliação de contatos domiciliares de hanseníase.

Por se tratar de trabalho envolvendo coleta de sangue e raspado de pele, os pacientes ocasionalmente estão expostos ao risco de desconforto, hematomas e infecção local. Especificamente a baciloscopia é um exame doloroso, contudo tem baixo risco e há muitos anos é amplamente utilizado como exame para diagnóstico de hanseníase. A escolha de profissionais bem treinados pode diminuir a ocorrência de efeitos e o uso de luvas e materiais estéreis descartáveis evita a ocorrência de possíveis infecções associadas ao procedimento.

A realização do exame é procedimento de rotina realizado nos laboratórios das universidades e hospitais e apresenta baixo risco para o paciente. Se o(a) senhor(a) aceitar participar, estará contribuindo para uma redução gradual do número de casos da doença, quebra da cadeia de transmissão e redução das incapacidades físicas.

O(a) Senhor(a) pode se recusar a participar de qualquer procedimento, qualquer questão que lhe traga constrangimento, podendo desistir de participar da pesquisa em qualquer momento sem nenhum prejuízo para o(a) senhor(a). Sua participação é voluntária, isto é, não há pagamento por sua colaboração.

Se existir qualquer despesa adicional do participante ou de seu acompanhante com transporte e alimentação em decorrência de sua participação na pesquisa, serão cobertas pelo pesquisador responsável.

Caso haja algum dano direto ou indireto decorrente de sua participação na pesquisa, o(a) senhor(a) deverá buscar ser indenizado, obedecendo-se as disposições legais vigentes no Brasil.

Os resultados da pesquisa serão divulgados na Universidade de Brasília, podendo ser publicados posteriormente. Os dados e materiais serão utilizados somente para esta pesquisa e ficarão sob a guarda do pesquisador por um período de cinco anos, após isso serão destruídos.

Se o(a) Senhor(a) tiver qualquer dúvida em relação à pesquisa, por favor telefone para: Jurema Guerrieri Brandão, pesquisadora principal, na Faculdade de Medicina da Universidade de Brasília, no telefone 61-981537137, disponível inclusive para ligação a cobrar. E e-mail jurema.guerrieri@gmail.com.

Este projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina (CEP/FM) da Universidade de Brasília. O CEP é composto por profissionais de diferentes áreas cuja função é defender os interesses dos participantes da pesquisa em sua integridade e dignidade e contribuir no desenvolvimento da pesquisa dentro de padrões éticos. As dúvidas com relação à assinatura do TCLE ou os direitos do participante da pesquisa podem ser esclarecidos pelo telefone (61) 3107-1918 ou do e-mail cepfm@unb.br, horário de atendimento de 08:30hs às 12:30hs e de 14:30hs às 16:00hs, de segunda a sexta-feira. O CEP/FM está localizado na Faculdade de Saúde/Faculdade de Medicina no 2º andar do prédio, Campus Universitário Darcy Ribeiro, Universidade de Brasília, Asa Norte.

Caso concorde em participar, pedimos que assine este documento que foi elaborado em duas vias, uma ficará com o pesquisador responsável e a outra com o(a) Senhor(a).

Nome e assinatura do Participante de Pesquisa

Jurema Guerrieri Brandão

Pesquisador Responsável

Brasília, ____ de _____ de _____.

APÊNDICE B - TERMO DE ASSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO



Faculdade de Medicina da Universidade de Brasília

TERMO DE ASSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Eu, Jurema Guerrieri Brandão, pesquisadora principal, convido você a participar do estudo **“Acurácia diagnóstica do uso em série da sorologia anti-pgl-1 seguida da reação em cadeia da polimerase em tempo real para o diagnóstico da hanseníase em contactantes intradomiciliares”**. Informamos que seu pai/mãe ou responsável legal permitiu a sua participação. Pretendemos saber o quanto os testes são confiáveis para o diagnóstico da hanseníase, bem como estudar de suscetibilidade genética da hanseníase, possibilitando a identificação de contatos com maior risco de adoecer. Gostaríamos muito de contar com você, mas você não é obrigado a participar e não tem problema se desistir.

A pesquisa será feita no Ambulatório de Dermatologia do Hospital Universitário de Brasília, onde os participantes (crianças/adolescente) serão avaliados e coletado exame. A realização do exame é procedimento de rotina realizado nos laboratórios das universidades e hospitais e apresenta baixo risco, algum participante poderá sentir certo desconforto durante a coleta. Apesar da baciloscopia ser um exame mais doloroso é muito raro a ocorrência de infecção no local da coleta.

Caso aconteça algo errado, você, seus pais ou responsáveis poderá nos procurar. Por telefone para: Jurema Guerrieri Brandão, pesquisadora principal, na Faculdade de Medicina da Universidade de Brasília, no telefone 61-981537137, disponível inclusive para ligação a cobrar. E e-mail jurema.guerrieri@gmail.com. A qualquer momento, você poderá entrar em contato com o pesquisador responsável, podendo tirar suas dúvidas sobre o projeto e sobre sua participação. Em caso de dúvidas com respeito aos aspectos éticos desta pesquisa, você poderá consultar O CEP/FM, localizado na Faculdade de Saúde/Faculdade de Medicina no 2º andar do prédio, Campus Universitário Darcy Ribeiro, Universidade de Brasília, Asa Norte, ou pelo telefone (61) 3107-1918 e e-mail cepfm@unb.br, horário de atendimento de 08:30hs às 12:30hs e de 14:30hs às 16:00hs, de segunda a sexta-feira.

A sua participação é importante para contribuir com a diminuição do número de casos da doença. As suas informações ficarão sob sigilo, ninguém saberá que você está participando da pesquisa; não falaremos a outras pessoas, nem daremos a estranhos as informações que você nos der. Os resultados da pesquisa serão publicados na Universidade

de Brasília, podendo ser publicados posteriormente. mas sem identificar (dados pessoais, vídeos, imagens e áudios de gravações) dos participantes (crianças/adolescentes).

Caso concorde em participar, pedimos que assine este documento que foi elaborado em duas vias, uma ficará com o pesquisador responsável e a outra com você.

ASSENTIMENTO DE PARTICIPAÇÃO

Eu _____ aceito participar da pesquisa **“Acurácia diagnóstica do uso em série da sorologia anti-pgl-1 seguida da reação em cadeia da polimerase em tempo real para o diagnóstico da hanseníase em contactantes intradomiciliares”**. Entendi as coisas ruins e as coisas boas que podem acontecer. Entendi que posso dizer “sim” e participar, mas que, a qualquer momento, posso dizer “não” e desistir e que ninguém vai ficar com raiva/chateado comigo. Os pesquisadores esclareceram minhas dúvidas e conversaram com os meus pais/responsável legal. Recebi uma cópia deste termo de assentimento, li e quero/concordo em participar da pesquisa/estudo.

Brasília, ____ de _____ de _____.

Nome e assinatura do menor de idade

Pesquisador Responsável - Jurema Guerrieri Brandão

[illegible]

ANEXO C – PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

FACULDADE DE MEDICINA DA
UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA -
UNB



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DA EMENDA

Título da Pesquisa: Acurácia diagnóstica da sorologia anti-pgl-1 e da reação em cadeia da polimerase em tempo real para o diagnóstico da hanseníase em contactantes intradomiciliares.

Pesquisador: JUREMA GUERRIERI BRANDAO

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 60457522.5.0000.5558

Instituição Proponente: EMPRESA BRASILEIRA DE SERVICOS HOSPITALARES - EBSERH

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 5.622.839

Apresentação do Projeto:

Trata-se de emenda à projeto aprovado por este CEP através do parecer consubstanciado Nº 5.548.837 em 28 de julho de 2022. A pesquisadora encaminha as seguintes alterações no projeto de pesquisa em tela: 1) alteração no cálculo amostral, com ampliação da realização do PCR em tempo real para todos os contactantes de hanseníase. No projeto aprovado o PCR estava condicionado a realização apenas em contactantes com sorologia positiva; 2) para a realização do PCR a amostra coletada seguirá o preconizado para análise de baciloscopia. Apesar de ser um exame mais doloroso, é de baixo risco, sendo raríssimo a coerência de infecção no local da coleta. Trata-se de um exame padronizado, utilizado na rotina dos serviços de saúde como exame complementar para o diagnóstico da hanseníase. Essas informações foram colocadas claramente para os participantes no TALE e TCLE. A alteração mencionada justifica-se em virtude dos benefícios adicionais: a baciloscopia é um exame bem aceito pelos pacientes (o paciente que é contato procura pela realização de exames para diagnóstico da hanseníase), possibilita detectar baciloscopia positiva em casos assintomáticos. A pesquisadora observa que para melhor análise das propriedades da baciloscopia necessita-se de um maior número de controles. Considerando-se que o contato, tem por definição, mais risco de hanseníase, serão solicitados baciloscopia + PCR para todos os contatos.

Endereço: Universidade de Brasília, Campus Universitário Darcy Ribeiro - Faculdade de Medicina
Bairro: Asa Norte **CEP:** 70.910-900
UF: DF **Município:** BRASILIA
Telefone: (61)31071-7170 **E-mail:** cepfm@unb.br

FACULDADE DE MEDICINA DA
UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA -
UNB



Continuação do Parecer: 5.622.839

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo geral: testar a acurácia da sorologia e da PCR em tempo real, em série, no diagnóstico da hanseníase em contactantes de casos índice.

Objetivos específicos: testar a acurácia diagnóstica, sensibilidade e especificidade do da sorologia em contactantes intradomiciliares de hanseníase; testar a acurácia diagnóstica, sensibilidade e especificidade do da PCR em tempo real em contactantes de hanseníase com sorologia positiva; acompanhar contactantes com sorologia positiva e PCR negativo para testar a proporção de pacientes que desenvolverá a doença clínica; prever o número de pacientes infectados após aplicação dos testes em questão.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Já considerados no projeto aprovado por este CEP

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Pesquisa clínica original, interessante, exequível, reprodutível, com grande capacidade de trazer novas informações ao diagnóstico prático e rápido da hanseníase.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Apresentou projeto básico, resumo estruturado, termos de compromisso institucional e dos pesquisadores, TALE e TCLE apropriados, currículos vitas dos pesquisadores atualizados em pelo menos 6 meses, cronograma, planilha orçamentária, em conformidade com o disposto na resolução 466 do CNS. Como o projeto original foi aprovado por este CEP há menos de 6 meses, não há necessidade da apresentação de relatório parcial

Recomendações:

Nenhuma

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Julgo a ementa sem implicações éticas.

Considerações Finais a critério do CEP:

Após apreciação na reunião dia 31/08/2022 do colegiado CEP/FM a emenda foi aprovada. OBS: De acordo com a Resolução CNS 466/12, nos inciso II.19 e II.20, cabe ao pesquisador elaborar e apresentar ao CEP os relatórios parciais e final do seu projeto de pesquisa. Bem como a notificação de eventos adversos, de emendas ou modificações no protocolo para apreciação do CEP.

Endereço: Universidade de Brasília, Campus Universitário Darcy Ribeiro - Faculdade de Medicina
Bairro: Asa Norte CEP: 70.910-900
UF: DF Município: BRASILIA
Telefone: (61)31071-7170 E-mail: cepfm@unb.br

**FACULDADE DE MEDICINA DA
UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA -
UNB**



Continuação do Parecer: 5.622.839

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_1994780_E1.pdf	05/08/2022 20:15:24		Aceito
Outros	Carta_de_Encaminhamento_Emenda050822.pdf	05/08/2022 20:06:22	JUREMA GUERRIERI	Aceito
Orçamento	planilha_orcamentaria_050822.pdf	05/08/2022 19:42:58	JUREMA GUERRIERI	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	PROJETO_050822.pdf	05/08/2022 19:42:42	JUREMA GUERRIERI BRANDAO	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TALE_050822.pdf	05/08/2022 19:42:15	JUREMA GUERRIERI BRANDAO	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_050822.pdf	05/08/2022 19:41:18	JUREMA GUERRIERI BRANDAO	Aceito
Cronograma	Cronograma_revisado.pdf	26/06/2022 20:33:08	JUREMA GUERRIERI	Aceito
Outros	Curriculo_Lattes_Ciro_Martins_Gomes.pdf	09/06/2022 17:49:09	JUREMA GUERRIERI	Aceito
Outros	Curriculo_Lattes_Jurema_Guerrieri_Brandao.pdf	09/06/2022 17:36:55	JUREMA GUERRIERI	Aceito
Outros	Resumo_Estruturado.pdf	09/06/2022 17:34:35	JUREMA GUERRIERI	Aceito
Declaração de concordância	Carta_de_anuencia.pdf	09/06/2022 17:23:29	JUREMA GUERRIERI	Aceito
Outros	12TermodeRespeCompromissoPesqResponsvel.pdf	09/06/2022 17:15:33	JUREMA GUERRIERI	Aceito
Solicitação Assinada pelo Pesquisador Responsável	Cartadeencaminhamento.pdf	09/06/2022 16:38:11	JUREMA GUERRIERI BRANDAO	Aceito
Folha de Rosto	FolhadeRosto.pdf	09/06/2022 13:19:16	JUREMA GUERRIERI	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Avaliação da CONEP:

Não

Endereço: Universidade de Brasília, Campus Universitário Darcy Ribeiro - Faculdade de Medicina
Bairro: Asa Norte CEP: 70.910-900
UF: DF Município: BRASILIA
Telefone: (61)31071-7170 E-mail: cepfm@unb.br

FACULDADE DE MEDICINA DA
UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA -
UNB



Continuação do Parecer: 5.622.839

BRASILIA, 02 de Setembro de 2022

Assinado por:
Antônio Carlos Rodrigues da Cunha
(Coordenador(a))

Endereço: Universidade de Brasília, Campus Universitário Darcy Ribeiro - Faculdade de Medicina
Bairro: Asa Norte CEP: 70.910-900
UF: DF Município: BRASILIA
Telefone: (61)31071-7170 E-mail: cepfm@unb.br