

Seroprevalência do teste ML Flow em contatos de hanseníase de Minas Gerais

Seroprevalence of ML Flow test in leprosy contacts from State of Minas Gerais, Brazil

Ana Regina Coelho de Andrade^{1,2,3}, Maria Aparecida de Faria Grossi^{1,2}, Samira Bühner-Sékula⁴ e Carlos Maurício Figueiredo Antunes¹

RESUMO

A hanseníase é um problema de saúde pública no Brasil. As ações de controle estão baseadas no diagnóstico e tratamento dos indivíduos doentes e na vigilância de seus contatos. Os testes sorológicos permitem identificar, entre os contatos, aqueles com maior risco de desenvolver hanseníase. O ML Flow foi utilizado em 2.840 contatos intradomiciliares de casos novos de hanseníase, diagnosticados entre outubro de 2002 e março de 2004, em Minas Gerais. O ML Flow foi positivo em 20,5% dos contatos de hanseníase, sendo maior nos contatos do sexo masculino (22,4%), nos maiores de 15 anos (21,7%), nos contatos de doentes multibacilares (23,9%). A chance de um contato ser soropositivo foi maior se convivia com caso multibacilar (OR=1,75), idade superior a 15 anos (OR=1,38) e sexo masculino (OR=1,25). O acompanhamento desses contatos permitirá, no futuro, avaliar o risco que a soropositividade representa no desenvolvimento de hanseníase.

Palavras-chaves: Hanseníase. Sorologia. Hanseníase/epidemiologia. Hanseníase/prevenção e controle.

ABSTRACT

Leprosy is a public health problem in Brazil. Epidemiological control actions are based on the diagnosis and treatment of leprosy patients and household contact surveillance. Serological tests for leprosy could identify from among the contacts those at greater risk of developing leprosy in the future. ML Flow was administered to 2,840 household contacts of new leprosy cases diagnosed from October 2002 to March 2004, in State of Minas Gerais. ML Flow was positive in 20.5% of leprosy contacts, with high seropositivity among males (22.4%), individuals aged over 15 years-old (21.7%) and individuals in contact with multibacillary cases (23.9%). The chances of a household contact presenting a seropositive test was related to household contact with a multibacillary index case (OR=1.75), age over 15 years-old (OR=1.38) and male gender (OR=1.25). Follow-up of these contacts is necessary to evaluate the real role of seropositivity in the development of leprosy disease.

Key-words: Leprosy. Serology. Leprosy/epidemiology. Leprosy/prevention and control.

A hanseníase, doença granulomatosa, infecciosa, de evolução crônica e que acomete preferencialmente a pele e os nervos periféricos, é ainda um dos problemas de saúde pública no Brasil, sendo ainda diagnosticados entre 40 e 50.000 casos por ano.

A população de maior risco de desenvolver hanseníase são os contatos dos doentes. São considerados contatos os indivíduos que residem no mesmo domicílio do doente. Segundo norma do programa nacional de controle devem ser considerados e priorizados os contatos dos últimos cinco anos⁶. O risco de ter

hanseníase é cinco a 14 vezes maior entre os contatos dos casos multibacilares e duas vezes maior nos contatos de paucibacilares em relação à população geral^{27 16 21 32}.

É importante salientar que o diagnóstico de hanseníase é clínico e que, apesar do amplo desenvolvimento de testes sorológicos ocorrido nas duas últimas décadas, eles não são testes diagnósticos. O teste ML Flow é um teste de fluxo lateral, imunocromatográfico, para detecção de IgM contra o PGL-I, cujos resultados são obtidos entre 5 e 10 minutos, usando sangue total ou soro. Não necessita de laboratório e refrigeração⁹. O teste está relacionado à presença do *Mycobacterium leprae* no hospedeiro⁹, e a positividade nos pacientes correlaciona-se à carga bacilar. Estudos indicam que a sorologia é mais sensível que a baciloscopia e, que pode ser utilizada na classificação dos casos de hanseníase em pauci e multibacilares, bem como pode identificar entre os contatos aqueles com maior risco de desenvolver hanseníase^{9 22 25}.

A estratégia do exame de contatos faz parte dos programas de controle e deve ser estimulado e realizado de modo sistemático para permitir o diagnóstico e tratamento precoce da hanseníase. A possibilidade de utilização, pela rede pública de saúde, do teste

1. Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde: Infectologia e Medicina Tropical da Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, MG. 2. Secretaria de Estado da Saúde de Minas Gerais, Belo Horizonte, Brasil. 3. Ambulatório de Referência Hanseníase do Serviço de Dermatologia do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, MG. 4. KIT Biomedical Research, Royal Tropical Institute, Amsterdam, The Netherlands e Instituto de Patologia Tropical e Saúde Pública, Universidade Federal de Goiás, Goiânia, Goiás, Brasil.

Aprovado pelo COEP/UFMG parecer ETIC 0312/04

Endereço para correspondência: Dra. Ana Regina Coelho de Andrade. Rua Rio Grande do Norte 726/804, Funcionários, 30130-131, Belo Horizonte, MG.
e-mail: anaregiandrade@hotmail.com

ML Flow nos pacientes e contatos de hanseníase poderia ajudar na efetivação dessa ação.

O presente trabalho visa estudar o comportamento da positividade do ML Flow nos contatos domiciliares dos casos novos de hanseníase detectados.

MATERIAL E MÉTODOS

População

Trata-se de um estudo transversal, descritivo, que compara os resultados do ML Flow nos contatos domiciliares dos casos novos detectados em 14 serviços de saúde de 13 municípios de Minas Gerais. Os contatos foram examinados, segundo as recomendações do Ministério da Saúde⁵ e submetidos ao teste ML Flow, após consentirem e assinarem o termo de consentimento livre e esclarecido. Foram incluídos os contatos intradomiciliares dos casos novos de hanseníase diagnosticados entre outubro de 2002 e março 2004. Os contatos foram classificados de acordo com o caso índice, em contatos de pacientes paucibacilares ou multibacilares. Para contatos soropositivos foi previsto acompanhamento pelos serviços de saúde a cada seis meses, durante quatro anos.

Sorologia

Para realização do teste ML Flow foi utilizado o antígeno semi-sintético, trissacarídeo natural, ligado à albumina de soro bovino (NT-P-BSA)⁹. O teste foi feito com sangue total, obtido por punção e lido em 5 minutos. O teste foi considerado positivo quando havia formação de linha vermelha, na faixa do teste, e negativo se isso não ocorria. Em todos os casos a linha controle estava presente, garantindo a atividade do conjugado⁹.

Análise estatística

As variáveis - teste ML Flow, sexo, idade, caso índice e cicatriz de BCG - foram analisadas e as associações avaliadas por meio do teste Qui-quadrado de Pearson, com *p* menor que 0,25. Para verificar a relação entre as variáveis preditoras e o resultado do teste ML Flow foi utilizada técnica de regressão logística binária, com nível de 5% de significância. Foi estimada a *odds ratio* com intervalo de 95%.

RESULTADOS

Entre os 2.840 contatos de hanseníase submetidos ao teste ML Flow, 57,5% (1.632) eram do sexo masculino, 73% (2.074) eram contatos de casos multibacilares, 53,4% (1.517) apresentavam uma cicatriz e 24,4% (692) duas cicatrizes de BCG. A maioria (69,4%) tinha mais de 15 anos, variando entre 3 meses e 18 dias e 91 anos, com média de 27,7 anos, mediana de 15, e erro padrão de 17,9.

O teste ML Flow foi positivo em 20,5% (582/2840) dos contatos de hanseníase. A soropositividade foi maior entre os contatos do sexo masculino (22,4%) do que entre os do sexo feminino (17,9%), diferença estatisticamente significativa ($p=0,003$) (**Tabela 1**). Dos contatos de pacientes multibacilares, 23,9% (495/2074) foram soropositivos contra 10,8% (79/732) dos de pacientes paucibacilares ($p < 0,001$) (**Tabela 1**). A associação da soropositividade e o número de cicatrizes de BCG não foi estatisticamente significativa, $p=0,246$. (**Tabela 1**). Entre os contatos maiores de 15 anos 21,7% (427/1970) foram soropositivos e, nos menores de 15 anos 17,8% (154/867) (valor- $p = 0,017$) (**Tabela 1**).

Os fatores associados com a soropositividade do teste ML Flow foram, em ordem decrescente de chance, ser contato de multibacilar (1,75), ter mais de 15 anos (1,38) e ser do sexo masculino (1,25) (**Tabela 2**).

TABELA 1

Distribuição da soroprevalência do ML Flow nos contatos, de acordo com o sexo, classificação do caso índice, cicatriz de BCG e idade

Variáveis	Teste ML Flow				OR (IC 95%)	Valor-p*
	negativo		positivo			
	nº	%	nº	%		
Sexo						
feminino	992	82,1	216	17,9	1,00	0,003
masculino	1.266	77,6	366	22,4	1,33 (1,10 – 1,60)	
Classificação do caso índice						
paucibacilar	653	89,2	79	10,8	1,00	<0,001
multibacilar	1.579	76,1	495	23,9	2,59 (2,01 – 3,34)	
Cicatriz BCG						
nenhuma	498	82,0	109	18,0	0,84 (0,64 - 1,1)	0,246
uma	1.196	78,8	321	21,2	1,03 (0,83 - 1,29)	
duas	549	79,3	143	20,7	1,00	
Idade						
até 15 anos	713	82,2	154	17,8	1,00	0,017
maior de 15 anos	1.543	78,3	427	21,7	1,28 (1,04 – 1,57)	

*teste Qui-quadrado de Pearson, OR: *odds ratio*, BCG: bacilo Calmette-Guérin, IC: intervalo de confiança.

TABELA 2

Análise multivariada da soropositividade do ML Flow nos contatos dos casos novos de hanseníase (n^o=2.840).

	OR	IC 95% para OR	
		limite inferior	limite superior
Classificação do caso índice			
paucibacilar	1,00	—	—
multibacilar	1,75	1,33	2,31
Sexo			
feminino	1,00	—	—
masculino	1,25	1,02	1,52
Cicatriz BCG			
nenhuma	0,72	0,53	0,97
uma cicatriz	0,96	0,76	1,21
duas cicatrizes	1,00	—	—
Idade			
até 15 anos	1,00	—	—
maior de 15 anos	1,38	1,10	1,72

OR: *odds ratio*, Hosmer & Lemeshow (valor-p=0,974), BCG: bacilo Calmette-Guérin, IC: intervalo de confiança.

DISCUSSÃO

A positividade do teste ML Flow nos contatos é um indicador indireto da disseminação da infecção pelo *Mycobacterium leprae* na população em geral. O resultado encontrado foi de 20,5% (582/2840), mostrando maior positividade do ML Flow nos contatos do sexo masculino, de casos índice multibacilares e nos maiores de 15 anos. Não houve correlação com o número de cicatrizes de BCG.

O achado de 20,5% de soropositividade é concordante com a literatura que demonstrou soropositividade para o ML Flow de 28,6%⁹, e de 15,6%¹⁰.

Em relação ao sexo, a maior soropositividade ocorreu no sexo masculino (22,4%) (valor-p 0,003). Não existe consenso na literatura para esse achado. Os trabalhos da literatura mostram ora maior positividade para o sexo feminino^{12 17 29 30 28}, ora sem diferença entre os dois sexos^{10 23 2 28 4 26}. Com relação ao caso-índice, a maior soropositividade ocorreu entre os contatos dos casos multibacilares (23,9%, valor-p <0,001). Esse achado é concordante com a maioria dos estudos existentes^{10 17 23 28 1 13 3}. Essa diferença é esperada, uma vez que a probabilidade de desenvolvimento de hanseníase varia de cinco a 14 vezes entre os contatos de doentes multibacilares, e de duas vezes para os contatos de paucibacilares^{27 32}. Alguns estudos não encontraram diferenças de soropositividade entre contatos de casos multibacilares e paucibacilares^{29 18 20 21 11}.

A soropositividade foi maior nos contatos acima de 15 anos. Os dados encontrados são concordantes com os de Calado¹⁰. Alguns autores mostram ora não haver diferença de soropositividade nos grupos etários²⁸, ora diminuir³⁰, ou aumentar com a idade²⁹.

Não foi encontrada diferença da soropositividade nos contatos em relação à cicatriz de BCG. Esse achado é concordante com os dados da literatura^{17 29 30 28 4}.

É importante lembrar que os levantamentos populacionais sugerem que a infecção subclínica é muito mais comum que a manifestação clínica da doença. Vários fatores de risco influenciam no desenvolvimento da hanseníase, entre eles o contato com doentes multibacilares, sem tratamento, portadores de carga bacteriana elevada e com eliminação de grande volume de bacilos no meio ambiente, mas outros fatores de risco poderiam estar envolvidos, como predisposição genética, crenças, hábitos alimentares e de higiene, infecções intercorrentes ou algum outro fator predisponente no domicílio e peridomicílio¹⁷. Além desses fatores, alguns autores têm demonstrado que o risco de um contato soropositivo desenvolver hanseníase no futuro é maior do que no soronegativo^{12 29 13 15 14 24 7 8 4}.

Do ponto de vista epidemiológico e de viabilidade de ações de saúde pública, objetivar o tratamento adequado e correto dos casos-índice é parte importante no controle da endemia, mas a vigilância de contatos não deve ser esquecida. Essa ação deve ser estimulada continuamente, para que os contatos domiciliares possam ser orientados e examinados sistematicamente, possibilitando, cada vez mais, diagnóstico precoce e tratamento adequado, e, conseqüentemente, diminuição das fontes de infecção na população geral e controle da endemia, num futuro próximo.

Apesar de esse estudo ter mostrado que existe, em ordem decrescente, maior chance de um contato ser soropositivo se corresponder a contato de doente multibacilar, ter mais de 15 anos e ser do sexo masculino, outras observações são necessárias para avaliar o papel da soropositividade no controle de contatos. O acompanhamento desses contatos, tanto soropositivos como soronegativos, nos quatro anos que se seguem à aplicação do ML Flow, poderá trazer subsídios para análise se esta seria uma ação a ser implementada no programa de controle da hanseníase.

REFERÊNCIAS:

1. Agis F, Schlich P, Cartel JL, Guidi C, Bach MA. Use of anti-*M.leprae* phenolic glycolipid-I antibody detection for early diagnosis and prognosis of leprosy. International Journal of Leprosy and Other Mycobacterial Diseases 56: 527-536, 1988.
2. Bagshawe A, Garsia RJ, Baumgart K, Astbury L. IgM serum antibodies to phenolic glycolipid-1 and clinical leprosy: Two years' observation in a community with hyperendemic leprosy. International Journal of Leprosy and Other Mycobacterial Diseases 58: 25-30, 1990.
3. Bakker MI, Hatta M, Kwenang A, Faber WR, van Beers SM, Klatser PR, Oskam L. Population survey to determine risk factors for *Mycobacterium leprae* transmission and infection. International Journal of Epidemiology 33: 1-8, 2004.
4. Bakker MI, Hatta M, Kwenang A, Van Mosseveld P, Faber WR, Klatser PR, Oskam L. Risk factors for developing leprosy – a population-based cohort study in Indonesia. Leprosy Review 77: 48-61, 2006.
5. Baumgart KW, Britton WJ, Mullins RJ, Basten A, Barnetson RS. Subclinical infection with *Mycobacterium leprae* - a problem for leprosy control strategies. Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene 87: 412-415, 1993.
6. Brasil. Ministério da Saúde. Portaria 1073/GM de 26 de setembro de 2000. Diário Oficial da União. 188-E – página 18, Seção 1 (28 setembro 2000)
7. Brasil MTLRF, Oliveira LR, Rímoli N, Cavallari S, Gonçalves O, Lessa Z, Rotta O. Sorologia anti-PGL-1 e risco de ocorrência de hanseníase em área de alta

- endemicidade do Estado de São Paulo: quatro anos de seguimento. Revista Brasileira de Epidemiologia 6: 262-271, 2003.
8. Brennan PJ. Skin test development in leprosy: progress with first-generation skin test antigens, and an approach to the second generation. Workshop Proceedings Leprosy research of the new millennium, 2000 26-28 June, S 50-54 (Association Française Raoul Follereau, Paris).
 9. Bühner-Sékula S, Smits HL, Gussenhoven GC, van Leeuwen J, Amador S, Fujiwara T, Klatser PR, Oskam L. 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 41: 1991-1995, 2003.
 10. Calado KLS, Vieira AG, Durães S, Bühner-Sékula S, Oliveira MIW. Positividade sorológica anti-PGL-I em contatos domiciliares e peridomiciliares de hanseníase em área urbana. Anais Brasileiros de Dermatologia 80: (supl 3) S 301-6, 2005.
 11. Cellona RV, Walsh GP, Fajardo TTJr, Abalos RM, la Cruz EC, Guido-Villahermosa L, Felicio-Balagon MV, Steenbergen GJ, Douglas JT. Cross-Sectional assessment of ELISA reactivity in leprosy patients, contacts, and normal population using the semisynthetic antigen natural disaccharide octyl bovine serum albumin (ND-O-BSA) in Cebu, the Philippines. International Journal of Leprosy and Other Mycobacterial Diseases 61: 192-198, 1993.
 12. Chanteau SP, Glaziou P, Plichart C, Luquiaud P, Plichart R, Faucher JF, Cartel JL. Low predictive value of PGL-I serology for early diagnosis of leprosy in family contacts: Results of a 10-year prospective field study in French Polynesia. International Journal of Leprosy and Other Mycobacterial Diseases 61: 533-541, 1993.
 13. Cunanan A, Chan GP, Douglas JT. Risk of development of leprosy among Cullion contacts. International Journal of Leprosy and Other Mycobacterial Diseases 66: 578A, 1998.
 14. Douglas JT, Cellona RV, Fajardo TTJr, Abalos RM, Balagon MV, Klatser PR. Prospective study of serological conversion as a risk factor for development of leprosy among household contacts. Clinical and Diagnostic Laboratory Immunology 11: 897-900, 2004.
 15. Douglas JT, Hirsch DS, Fajardo TT, Guido LS, Klatser PR. Serological reactivity and early detection of leprosy among contacts of lepromatous patients in Cebu. International Journal of Leprosy and Other Mycobacterial Diseases 55: 718-721, 1987.
 16. Fine PEM, Sterne JA, Ponnighaus JM, Bliss L, Sauji J, Chihana A, Munthali M, Warndorff DK. Household and dwelling contact as risk factors for leprosy in Northern Malawi. American Journal of Epidemiology 146: 91-102, 1997.
 17. Fine PEM, Ponnighaus JM, Burgess P, Clarkson JA, Draper CC. Seroepidemiological studies of leprosy in northern Malawi based on an enzyme-linked immunosorbent assay using synthetic glycoconjugate antigen. International Journal of Leprosy and Other Mycobacterial Diseases 56: 243-254, 1998.
 18. Gonzalez-Abreu E, Mora N, Perez M, Pereira M, Perez J, Gonzalez AB. Serodiagnosis of leprosy in patients' contacts by enzyme-linked immunosorbent assay. Leprosy Review 61: 145-150, 1990.
 19. Hatta M, van Beers SM, Madjid B, Djumadi A, de Wit MY, Klatser PR. Distribution and persistence of *Mycobacterium leprae* nasal carriage among a population in which leprosy is endemic in Indonesia. Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene 89: 381-385, 1995.
 20. Hussain R, Jamil S, Kifayet A, Firdausi F, Dockrell HM, Lucas S, Hasan R. Quantitation of IgM antibodies to the *M. leprae* synthetic disaccharide can predict early bacterial multiplication in leprosy. International Journal of Leprosy and Other Mycobacterial Diseases 58: 491-502, 1990.
 21. Jain S, Reddy RG, Osmani SN, Lockwood DN, Suneetha S. Childhood leprosy in an urban clinic, Hyderabad, Índia: clinical presentation and the role of household contacts. Leprosy Review 73: 248-253, 2002.
 22. Klatser PR. Use of a *Mycobacterium leprae* dipstick to classify patients with leprosy. Workshop Proceedings Leprosy research of the new millennium 2000 26-28 June, S 67-72 (Association Française Raoul Follereau, Paris).
 23. Menzel S, Harboe M, Bergsvik H, Brennan PJ. Antibodies to a synthetic analog of phenolic glycolipid-1 of *Mycobacterium leprae* in healthy household contacts of patients with leprosy. International Journal of Leprosy and Other Mycobacterial Diseases 55: 617-625, 1987.
 24. Moet EJ, Oskam L, Faber R, Pahan D, Richardus JH. A study on transmission and a trial of chemoprophylaxis in contacts of leprosy patients: design, methodology and recruitment findings of COLEP. Leprosy Review 75:376-388, 2004.
 25. Oskam L, Slim E, Bühner-Sékula S. Serology:recent developments, strengths, limitations and prospects:a state of the art overview. Leprosy Review 74: 196-205, 2003.
 26. Sinha S, Kannan S, Nagaraju B, Sengupta U, Gupte MD Utility of serodiagnostic tests for leprosy: a study in an endemic population in South India. Leprosy Review, 75: 266-273, 2004,
 27. Smith CM and Smith WCS. Chemoprophylaxis is effective in the prevention of leprosy in endemic countries: a systematic review and meta-analysis. Journal of Infection 41: 137-142, 2000.
 28. Soebono H, Klatser P. A seroepidemiological study of leprosy in high and low-endemic Indonesian villages. International Journal of Leprosy and Other Mycobacterial Diseases 59: 416-425, 1991.
 29. Ulrich M, Smith PG, Sampson C, Zuniga M, Centeno M, Garcia V, Manrique X, Salgado A, Convit J. IgM antibodies to native phenolic glycolipid 1 in contacts of leprosy patients in Venezuela. International Journal of Leprosy and Other Mycobacterial Diseases 59: 405-415, 1991.
 30. Van Beers SM, Izumi S, Madjid B, Maeda Y, Day R, Klatser PR. An epidemiological study of leprosy infection by serology and polymerase chain reaction. International Journal of Leprosy and Other Mycobacterial Diseases 62: 1-9, 1994.
 31. Van Beers SM, Hatta M, Klatser PR. Seroprevalence rates of antibodies to phenolic glycolipid-1 among school children as an indicator of leprosy endemicity. International Journal of Leprosy and Other Mycobacterial Diseases 67: 243-249, 1999.
 32. Van Beers SM, De Wit MYL, Klatser PR. The epidemiology of *Mycobacterium leprae*: Recent insight. FEMS Microbiology Letters 136: 221-230, 1996.