

UNIVERSIDADE FEDERAL DO MARANHÃO
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓSGRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE
MESTRADO ACADÊMICO

RICARDO MENDES GONÇALVES

**AVALIAÇÃO DA QUIMIOPROFILAXIA COMO ESTRATÉGIA PARA
VIGILÂNCIA DE CONTATOS DE HANSENÍASE**

SÃO LUÍS
2024

RICARDO MENDES GONÇALVES

**AVALIAÇÃO DA QUIMIOPROFILAXIA COMO ESTRATÉGIA PARA
VIGILÂNCIA DE CONTATOS DE HANSENÍASE**

Dissertação apresentada ao
Programa de Pós Graduação em
Ciências da Saúde – Universidade
Federal do Maranhão, com parte
dos requisitos para obtenção do
título de Mestre em Ciências da
Saúde.

Orientadora: Prof. Dra Mayara Ingrid Sousa Lima
Coorientadora: Prof. Dra Isabela M^a Bernardes Goulart
Coorientador: Prof. Dr. Maurício E. Salgado Rangel

SÃO LUÍS

2024

Ficha gerada por meio do SIGAA/Biblioteca com dados fornecidos pelo(a) autor(a).
Diretoria Integrada de Bibliotecas/UFMA

Mendes gonçalves, Ricardo.

Avaliação da quimioprofilaxia como estratégia para
vigilância de contatos de hanseníase / Ricardo Mendes
gonçalves. - 2024.

93 f.

Coorientador(a) 1: Isabela maria Bernardes goulart.

Coorientador(a) 2: Maurício eduardo Salgado rangel.

Orientador(a): Mayara Ingrid sousa lima.

Dissertação (Mestrado) - Programa de Pós-graduação em
Ciências da Saúde/ccbs, Universidade Federal do Maranhão,
Sala 1, prédio integrado, ccbs, ufma, são luís,ma, 2024.

1. Mycobaterium-leprae. 2. Georreferenciamento. 3.
Testes sorológicos. 4. Esquema rom. 5. . I. Bernardes
goulart, Isabela maria. II. Ingrid sousa lima, Mayara.
III. Salgado rangel, Maurício eduardo. IV. Título.

RICARDO MENDES GONÇALVES

**AVALIAÇÃO DA QUIMIOPROFILAXIA COMO ESTRATÉGIA PARA
VIGILÂNCIA DE CONTATOS DE HANSENÍASE**

Dissertação apresentada ao
Programa de Pós Graduação em
Ciências da Saúde – Universidade
Federal do Maranhão, com parte
dos requisitos para obtenção do
título de Mestre em Ciências da
Saúde.

Aprovada em / /

BANCA EXAMINADORA

Prof^a. Dra.(a) Mayara Ingrid Sousa Lima (Orientadora)
Universidade Federal do Maranhão

1º Examinadora Prof^a. Dra. Silma Regina Ferreira Pereira
Universidade Federal do Maranhão

2º Examinador Prof. Dr. Daniel Wagner De Castro Lima Santos
Universidade Federal do Maranhão

3º Examinador Prof. Dra. José Aquino Junior
Universidade Federal do Maranhão

Dedico esta dissertação a minha querida mãe, Josinete Mendes Gonçalves, que é a minha grande fonte de incentivo. Ao meu pai e meus irmãos, que sempre estiveram na torcida pelo meu crescimento.

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a minha família por todo apoio que tenho recebido para alcançar meus objetivos. Agradeço especialmente a minha mãe Josinete, a pessoa que mais amo neste mundo, a minha maior fonte de motivação. Ao meu pai Rogério, que sempre me ajudou quando eu precisei, e aos meus irmãos Karine, Kairon, Kelly e Rivers.

À minha orientadora Mayara Ingrid Sousa Lima por todas as oportunidades de crescimento acadêmico que recebi nesses vários anos que passei no laboratório, a pessoa com quem tenho aprendido muito nesses meus 6 anos fazendo Ciência. Sou grato por tê-la conhecido e por ter andado lado a lado com ela no trajeto fatigante, porém compensador, que é fazer Ciência no Brasil. Agradeço por toda a compreensão e pelo apoio, que foi essencial para minha decisão de continuar, de não desistir, apesar de todos os problemas que eu tenho enfrentado. Agradeço também por toda experiência e dedicação, fatores de extrema importância que contribuíram substancialmente para o meu crescimento dentro da pesquisa. Sou grato por tudo, até pelas broncas. Muito obrigado, Profa. Mayara!

À Dra. Isabela Maria Bernardes Goulart, minha coorientadora e a grande idealizadora do brilhante projeto que deu origem ao meu mestrado. Uma pessoa que nunca mediu esforços para a execução deste estudo hercúleo (como ela mesmo ama falar) de mais de 10 anos de duração. Um estudo dessa magnitude só poderia ser coordenado por um profissional desse calibre. Eu agradeço muito por ter sido inserido no estudo como pesquisador e por todas as oportunidades que essa adesão me proporcionou. Agradeço muito pela paciência também!

Ao professor Maurício Salgado Rangel pelo apoio com nossos mapas e análises de georreferenciamento.

Aos amigos do nosso grupo de pesquisa (Biogen), aos que já alçaram voos para pós-graduação fora e aos que ainda estão aqui comigo nos preparativos para decolar para esse mundão. Momentos muito bons na minha pós-graduação só foram possíveis graças ao nosso convívio. Agradecimento especial à Anna Clara e Sabrina Soares, que se debruçaram junto a mim, sobre milhares de fichas de dados dos participantes do estudo.

Ao LabGeM, minha segunda casa, onde passei pelo menos 3/4 do meu tempo nos últimos dias. Local onde me sinto bem trabalhando e onde pude aprender muito como profissional. Aos coordenadores do laboratório, professores Mayara Lima, Silma Pereira,

Hivana Dall’Agnol e Leonardo Dall’Agnol. A todos os meus amigos que tive um enorme prazer em conhecer trabalhando no LabGeM.

Um agradecimento muito especial à Maria Santana (Santinha para os íntimos), que sempre foi muito mais que uma técnica de laboratório, uma verdadeira mãe de laboratório. Agradeço pelo carinho, pelos lanches da tarde, pelas longas conversas.

À Dra. Rita Vidigal, por todo apoio dado aos nossos trabalhos. Um grande exemplo de médica, dedicada, comprometida com o que se propõe a fazer! Agradeço também pela amizade e pelas oportunidades!

A todos os participantes do estudo, pois eles são muito mais de números, eles são especiais para mim!

Aos meus amigos Larissa (vulgo Laredna), Fabrício, Lucas, Tayhana , Luís, Darnley, Juliana, Diana , galerinha maravilhosa que tem a capacidade de recarregar parte das minhas energias com apenas um abraço. Agradeço muito pela amizade de vocês!

Aos meus colegas da turma do mestrado, pois apesar da nossa turma ser meio remota, sempre um ajudou ao outro.

Ao Centro de Referência Nacional em Hanseníase e Dermatologia Sanitária, coordenado pela Dra. Isabela Goulart, que forneceu suporte para execução do estudo.

Ao CNPQ pela bolsa, ao PPGCS pela realização do mestrado e à UFMA pela infraestrutura.

RESUMO

A hanseníase permanece como problema de saúde pública no Brasil e isso pode estar relacionado com a baixa exploração de ferramentas que se mostram promissoras no controle da doença. A quimioprofilaxia de contatos faz uso de antibióticos já disponibilizados pela rede pública de saúde e apresenta-se como uma ferramenta eficaz na prevenção do desenvolvimento da doença em indivíduos infectados sem sinais clínicos. Em paralelo, a análise espacial em saúde tem gerado um elevado número de informações sobre a transmissão da doença e pode permitir acompanhar o desfecho de intervenções por quimioprofilaxia. Desse modo, o presente estudo objetivou avaliar o efeito da quimioprofilaxia como estratégia para vigilância de contatos de hanseníase em um estudo pioneiro com acompanhamento de longo prazo em uma área geográfica continental e de altíssima endemia. Trata-se de três tipos de estudo interdependentes, um transversal, um de intervenção de comunidades e um de *coorte* prospectivo, realizados nas cidades de Açailândia e Imperatriz, no Maranhão. O estudo foi iniciado em 2009 e teve continuidade até 2019. Contatos sadios de pacientes recém-diagnosticados receberam ROM (Rifampicina, Ofloxacina e Minociclina) em duas doses, com intervalo de 28 dias e foram anualmente convocados para realizar exames físicos dermatoneurológicos, testes sorológicos, bem como atualização de endereços para fins de georreferenciamento. O estudo demonstrou uma proteção média de 4,3 vezes para os contatos que realizaram quimioprofilaxia em comparação com aqueles não medicados. A eficácia média da intervenção foi de 76,51%. Uma análise estratificada evidenciou que a eficácia varia de acordo com o tipo de contato, chegando até 100,00% para contatos extradomiciliares ($p=0,0081$), bem como a quimioprofilaxia apresenta maior proteção em contatos com sorologia negativa ($p<0.0001$). As análises espaciais demonstraram que na cidade de Imperatriz, Maranhão, Brasil houve uma redução no coeficiente de detecção de casos de hanseníase em 38,4%, bem como mudança no perfil de distribuição da doença, considerando que em 2010 os casos estavam mais concentrados, e ao final do estudo em 2019 haviam menos aglomerados e maior dispersão nessa distribuição. Assim, nós demonstramos a importância da quimioprofilaxia com esquema ROM como estratégia complementar nos programas de combate à hanseníase, especialmente em áreas de alta endemia com elevada dinâmica populacional. Contudo, mais estudos precisam ser realizados para avaliar diferentes esquemas terapêuticos e dosagens da quimioprofilaxia, expandindo a aplicação em um número maior de contatos domiciliares, bem como ampliando as estratégias e o período de acompanhamento desses indivíduos, considerando a complexidade desse tipo de estudo e adequado controle das variáveis que interferem no desfecho clínico final.

Palavras-chave: *Mycobacterium leprae*; georreferenciamento; testes sorológicos; esquema ROM.

ABSTRACT

Leprosy remains a public health problem in Brazil and this may be related to the low exploitation of tools that show promise in controlling the disease. Contact chemoprophylaxis uses antibiotics already available through the public health network and is an effective tool for preventing the development of the disease in infected individuals without clinical signs. In parallel, spatial analysis in health has generated a large amount of information about disease transmission and can make it possible to monitor the outcome of chemoprophylaxis interventions. Therefore, the present study aimed to evaluate the effect of chemoprophylaxis as a strategy for surveillance of leprosy contacts in a pioneering study with long-term follow-up in a continental geographical area with a very high endemic level. These are three types of interdependent studies, one cross-sectional, one community intervention and one prospective cohort, carried out in the cities of Açailândia and Imperatriz, in Maranhão. The study began in 2009 and continued until 2019. Healthy contacts of newly diagnosed patients received ROM (Rifampicin, Ofloxacin and Minocycline) in two doses, with an interval of 28 days and were called annually to perform dermatoneurological physical examinations, serological tests, as well as updating addresses for georeferencing purposes. The study demonstrated an average protection of 4.3 times for contacts who underwent chemoprophylaxis compared to those not taking medication. The average effectiveness of the intervention was 76.51%. A stratified analysis showed that effectiveness varies according to the type of contact, reaching up to 100.00% for extra-household contacts ($p=0.0081$), as well as that chemoprophylaxis presents greater protection in contacts with negative serology ($p<0.0001$). Spatial analyzes demonstrated that in the city of Imperatriz, Maranhão, Brazil there was a reduction in the detection coefficient of leprosy cases by 38.4%, as well as a change in the distribution profile of the disease, considering that in 2010 cases were more concentrated, and at the end of the study in 2019 there were fewer clusters and greater dispersion in this distribution. Thus, we demonstrate the importance of chemoprophylaxis with a ROM regimen as a complementary strategy in programs to combat leprosy, especially in highly endemic continental areas. However, more studies need to be carried out to evaluate different therapeutic regimens and dosages of chemoprophylaxis, expanding the application to a greater number of household contacts, as well as expanding the strategies and follow-up period for these individuals, considering the complexity of this type of study and appropriate control of variables that interfere in the final clinical outcome.

Palavras-chave: *Mycobacterium-leprae*; georeferencing; serological tests; ROM schematic.

LISTA DE SIGLAS E ABREVIACÕES

BCG-ID: bacilo de Calmette e Guérin Intradérmico

CEP: Conselho de Ética em Pesquisa

DO: densidade óptica

ELISA : enzyme linked immunosorbant assay (ensaio de imunoabsorção enzimática)

IC: index case (caso índice)

IgM: imunoglobulina M

MB: multibacilar

MS: Ministério da Saúde

NNT : número necessário para tratar

OMS: Organização Mundial da Saúde

OPD: dicloridrato de o-fenilenodiamina

OPAS: Organização Pan-Americana da Saúde

PB: paucibacilar

PGL-I: glicolípido I

ROM: rifampicina, ofloxacina e minociclina

SIG: Sistema de Informações Geográficas

LISTA DE FIGURAS

CAPÍTULO I

Figura 1 – Delineamento experimental da metodologia de coleta de dados da pesquisa	27
--	----

CAPÍTULO II

Figura 1 – Distribuição espacial de contatos de hanseníase baseada nos resultados de sorologia de 2010 a 2014 e 2015 a 2019, na cidade de Imperatriz, MA, Brasil	54
Figura 2 – Distribuição espacial de casos de hanseníase nos anos de 2010, 2015 e 2019, na cidade de Imperatriz	55
Figura 3 – Mapas de Kernel de casos de hanseníase nos anos de 2010, 2015 e 2019, na cidade de Imperatriz	56
Figura 4 - Coeficiente de detecção de casos de hanseníase em Açailândia/MA, Imperatriz/MA e Açailândia/MA no período entre os anos de 2009 a 2019, por 100 mil habitantes. Brasil, 2009 a 2019	57

LISTA DE TABELAS

CAPÍTULO I

Tabela 1 – Características clínicas e epidemiológicas dos contatos de pacientes com hanseníase	31
Tabela 2 – Avaliação dos efeitos da quimioprofilaxia com ROM em uma dose, duas doses e com uma ou duas doses.	32
Tabela 3 – Efeito da quimioprofilaxia com 1 dose de esquema ROM em contatos de hanseníase segundo características clínicas, laboratoriais e epidemiológicas.	33
Tabela 4 - Efeito da quimioprofilaxia com 2 doses de esquema ROM em contatos de hanseníase segundo características clínicas, laboratoriais e epidemiológicas.	35

SUMÁRIO

1.	INTRODUÇÃO	12
2.	REFERENCIAL TEÓRICO	15
2.1	Hanseníase, uma doença negligenciada complexa	15
2.2	Vigilância epidemiológica para hanseníase	17
2.3	Alvos importantes no controle efetivo da hanseníase: contatos	18
2.4	A Análise Espacial em Saúde como uma aliada no combate à hanseníase	21
3	OBJETIVOS GERAIS E ESPECÍFICOS	23
3.1	Objetivo geral	23
3.2	Objetivos específicos	23
	Capítulo I Efeito protetor da quimioprofilaxia com Rifampicina, Ofloxacina e Minociclina (ROM) em contatos de hanseníase em uma região hiperendêmica no Brasil	24
	Capítulo II Distribuição espacial da hanseníase em região hiperendêmica após intervenção por quimioprofilaxia em contatos domiciliares	50
	CONSIDERAÇÕES FINAIS	65
	REFEÊNCIAS	66
	ANEXO - PARECER COMITÊ DE ÉTICA	74