

UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESPÍRITO SANTO
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM DOENÇAS INFECCIOSAS

LEONARDO MELLO FERREIRA

**ESTUDO DA ASSOCIAÇÃO ENTRE HANSENÍASE E DIABETES MELLITUS
EM POPULAÇÃO HIPERENDÊMICA**

VITÓRIA 2013

UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESPÍRITO SANTO
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM DOENÇAS INFECCIOSAS

LEONARDO MELLO FERREIRA

**ESTUDO DA ASSOCIAÇÃO ENTRE HANSENÍASE E DIABETTES
MELLITUS EM POPULAÇÃO HIPERENDÊMICA**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Doenças Infecciosas do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Espírito Santo, para a obtenção do Título de Mestre em Doenças Infecciosas.

Orientador: Prof. Dr. Rodrigo Ribeiro

Rodrigues

Co-orientadora: Profa. Dra. Lucia

Martins Diniz

VITÓRIA 2013

Dados Internacionais de Catalogação-na-publicação (CIP)
(Biblioteca Central da Universidade Federal do Espírito Santo, ES, Brasil)

F383e Ferreira, Leonardo Mello, 1979-
Estudo da associação entre hanseníase e diabetes mellitus
em população hiperêndemica / Leonardo Mello Ferreira. – 2013.
82 f. : il.

Orientador: Rodrigo Ribeiro Rodrigues.
Coorientador: Lucia Martins Diniz.
Dissertação (Mestrado em Doenças Infecciosas) –
Universidade Federal do Espírito Santo, Centro de Ciências da
Saúde.

1. Hanseníase. 2. Diabetes. 3. Dermatologia. 4.
Epidemiologia. 5. Doenças transmissíveis. 6. Medicina tropical. I.
Rodrigues, Rodrigo Ribeiro. II. Diniz, Lucia Martins, 1962-. III.
Universidade Federal do Espírito Santo. Centro de Ciências da
Saúde. IV. Título.

CDU: 61



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESPÍRITO SANTO
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM DOENÇAS INFECCIOSAS**

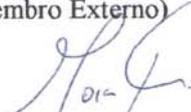
**PARECER ÚNICO DA COMISSÃO JULGADORA DE
DISSERTAÇÃO DE MESTRADO**

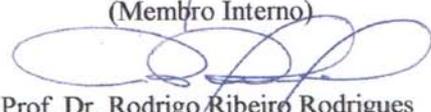
O mestrando LEONARDO MELLO FERREIRA apresentou a dissertação intitulada “ESTUDO DA ASSOCIAÇÃO ENTRE HANSENÍASE E DIABETES MELLITUS EM POPULAÇÃO HIPERENDÊMICA” em sessão pública, no dia 30 de agosto de 2013, como requisito final para obtenção do título de **Mestre em Doenças Infecciosas**, do Programa de Pós-Graduação em Doenças Infecciosas do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Espírito Santo.

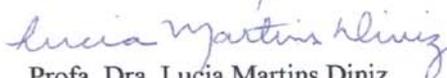
Considerando a apresentação oral dos resultados, a qualidade e relevância dos mesmos, a Comissão Examinadora decidiu (**aprovar** () **reprovar**) a dissertação para habilitar o médico LEONARDO MELLO FERREIRA a obter o Grau de MESTRE EM DOENÇAS INFECCIOSAS.

Vitória, ES, 30 de agosto de 2013


 Profa. Dra. Maria Leide Del Rey de Oliveira
 (Membro Externo)


 Prof. Dr. Moises Palaci
 (Membro Interno)


 Prof. Dr. Rodrigo Ribeiro Rodrigues
 (Orientador)


 Profa. Dra. Lucia Martins Diniz
 (Coorientadora)

Aos nossos pacientes

AGRADECIMENTOS

Este trabalho é fruto da contribuição de muitas pessoas que, em maior ou menor grau, tornaram esta conquista possível.

Agradeço aos meus pais, pela minha formação moral e apoio em todos os momentos da minha vida.

Aos meus irmãos pelo companheirismo e aconselhamentos sempre oportunos.

À minha esposa, Priscila, pela coautoria da idéia deste projeto e por me dar forças para continuar nos momentos difíceis.

À minha co-orientadora Profa. Dra. Lucia Martin Diniz, pelo incentivo, paciência e ensinamentos, sendo minha principal colaboradora científica, desde meus primeiros passos como médico.

Ao meu orientador Prof. Dr. Rodrigo Ribeiro Rodrigues pela oportunidade concedida de desenvolver meus potenciais e pela tranqüilidade na condução deste mestrado.

Agradeço às equipes dos Núcleos de Atenção e Promoção da Saúde de Linhares e Sooretama, especialmente à Dra. Lorena Rossoni Vieira Gomes, Audayres Peres Sales, Silvia Avancini Manhães Côrtes, Ana Júlia de Queiróz Curty, Alessandra Alves Rovetta e Ivanilda de Moura pela total colaboração na realização da pesquisa.

Agradeço ao Serviço de Patologia do HUCAM, chefiado pelo Prof. Dr. Paulo R.

Merçon de Vargas, pela realização dos exames histopatológicos das biopsias cutâneas.

Aos professores e funcionários do Programa de Pós-Graduação em Doenças Infecciosas pelo aprendizado e auxílio na conclusão deste curso.

Aos meus colegas mestrandos e doutorandos, como Bárbara Reis, Luiz Guilherme Schmidt Castellani e Marisa Simon Brezincki, agradeço pela amizade e a disponibilidade em ajudar.

Aos professores doutores Aloísio Falqueto, Marco Andrey Cipriani Frade, Moises Palaci e, especialmente, à Profa. Dra. Maria Leyde Wand Del Rey de Oliveira, pela revisão final da obra.

Por fim, agradeço a Deus por me dar capacidade para concluir mais esta etapa.

“A tarefa não é tanto ver aquilo que ninguém viu, mas pensar o que ninguém ainda pensou sobre aquilo que todo mundo vê.”

Arthur Schopenhauer

SUMÁRIO

ÍNDICE DE FIGURAS	viii
ÍNDICE DE TABELAS	x
LISTA DE SIGLAS	xi
RESUMO	xiii
ABSTRACT	xiv
1 INTRODUÇÃO	1
2 OBJETIVO	3
Geral	3
Secundários	3
3 REFERENCIAL TEÓRICO	4
3.1 HANSENÍASE	4
Definição	4
Agente etiológico	4
Aspectos clínicos da hanseníase	4
Acometimento dos nervos periféricos	10
Quadros reacionais da hanseníase	12
a) Reação tipo I ou reação reversa	12
b) Reação tipo II	12
Transmissão	13
Diagnóstico	13
Avaliação do grau de incapacidade	14
Epidemiologia	14
Fatores de risco	16
Predisposição genética à hanseníase	16

3.2 DIABETES MELLITUS	17
3.3 RELAÇÃO ENTRE HANSENÍASE E DIABETES MELLITUS	19
4 PACIENTES E MÉTODOS	21
Casos	21
Baciloscopia de raspado intradérmico.....	21
Biópsia de lesão cutânea para análise histopatológica.....	22
CrITÉRIOS de inclusão dos casos.....	22
CrITÉRIOS de exclusão dos casos.....	22
Controles	22
CrITÉRIOS de inclusão dos controles.....	23
CrITÉRIOS de exclusão dos controles.....	23
Exames de sangue para diabetes mellitus	23
Tratamento dos casos e controles	24
Tamanho da amostra	24
Análise estatística	24
5 CONSIDERAÇÕES ÉTICAS	26
6 RESULTADOS	27
7 DISCUSSÃO	35
8 CONCLUSÕES	41
9 PERSPECTIVAS	42
10 REFERÊNCIAS	43
APÊNDICE A	59
APÊNDICE B	60
APÊNDICE C	61
APÊNDICE D	62

APÊNDICE E.....	63
ANEXO A.....	64
ANEXO B.....	.65

INDICE DE FIGURAS

Figura 1- Mácula hipocrômica na hanseníase indeterminada.....	13
Figura 2- Placa anular com bordas eritematosas bem delimitadas e centro hipocrômico na hanseníase tuberculóide.....	14
Figura 3- Hansenomas auriculares na hanseníase virchowiana.....	15
Figura 4- Placa anular com borda eritematosa de limites pouco precisos e centro hipocrômico na hanseníase dimorfa-tuberculóide.....	16
Figura 5- Lesão foveolar na hanseníase dimorfa-dimorfa.....	17
Figura 6- Placas eritematosas disseminadas na hanseníase dimorfa-virchowiana..	19
Figura 7: Localização dos 10 mais prováveis <i>clusters</i> de hanseníase (áreas em amarelo) e seus Municípios (pontos), Brasil, 2005-2007.....	24
Figura 8: Distribuição dos 78 casos novos hanseníase e dos 78 controles (pais e filhos maiores de sete anos de indivíduos que apresentam ou já apresentaram as formas multibacilares da doença) em relação ao sexo, demonstrando diferença estatística entre as duas proporções.....	35
Figura 9: Idade Idade média e mediana dos 78 casos novos de hanseníase e 78 controles (pais e filhos maiores de sete anos de indivíduos que apresentam ou já apresentaram as formas multibacilares da doença), apresentando diferença estatística entre as médias após aplicação do teste <i>t</i>	36
Figura 10: Distribuição absoluta dos 78 casos novos de hanseníase em relação às formas clínicas: HI: Hanseníase Indeterminada, HV: Hanseníase Virchowiana, HDD: Hanseníase Dimorfa-dimorfa, HDV: Hanseníase Dimorfa-virchowiana, HDT: Hanseníase Dimorfa-tuberculóide, HT: Hanseníase Tuberculóide.....	37
Figura 11: Distribuição percentual dos 78 casos novos de hanseníase em relação às formas clínicas: HI: Hanseníase Indeterminada, HV: Hanseníase Virchowiana, HDD:	

Hanseníase Dimorfa-dimorfa, HDV: Hanseníase Dimorfa-virchowiana, HDT: Hanseníase Dimorfa-tuberculóide, HT: Hanseníase Tuberculóide.....37

Figura 12: Distribuição percentual dos 78 casos em relação ao índice baciloscópico, sendo considerados multibacilares os com baciloscopia de raspado intradérmico positiva e paucibacilares os com baciloscopia negativa.....39

Figura 13: Prevalência absoluta de indivíduos diabéticos e não diabéticos entre os 78 casos novos de hanseníase e os 78 controles (pais e filhos maiores de sete anos de indivíduos que apresentam ou já apresentaram as formas multibacilares da doença), demonstrando diferença estatística após aplicação do teste qui-quadrado com correção de Yates.....40

Figura 14: Prevalência absoluta de incapacidade física ao diagnóstico entre os 14 casos hansenianos e diabéticos (H+DM) e entre os 64 casos não diabéticos (H), demonstrando diferença estatística após aplicação do teste qui-quadrado com correção de Yates....42

INDICE DE TABELAS

Tabela 1: Resultados do modelo de regressão logística para as variáveis idade, sexo e diabetes mellitus dos 78 casos novos de hanseníase e dos 78 controles (pais e filhos maiores de sete anos de indivíduos que apresentam ou já apresentaram as formas multibacilares da doença).....	38
Tabela 2: Dados dos casos novos de hanseníase com diabetes mellitus em relação ao sexo, índice baciloscópico, grau de incapacidade e estado reacional.....	40

LISTA DE SIGLAS

BAAR - Bacilo Álcool Ácido Resistente

BCG - Bacilo de *Calmette-Guérin*

CONEP - Comitê Nacional de Ética em Pesquisa

CS- Células de Schwann

ENH - Eritema Nodoso Hansênico

ES - Espírito Santo

HD - Hanseníase Dimorfa

HDD - Hanseníase Dimorfa-Dimorfa

HDT - Hanseníase Dimorfa-Tuberculóide

HDV - Hanseníase Dimorfa-Virchowiana

HI - Hanseníase Indeterminada

HUCAM – Hospital Universitário Cassiano Antônio Moraes

HV - Hanseníase Virchowiana

IB - Índice Baciloscópio

IC – Intervalo de Confiança

IL-2 - Interleucina 2

IL-4 - Interleucina 4

IL-6 – Interleucina 6

IL-10- Interleucina 10

INF- γ - Interferon gama

LIRs - Receptores semelhantes à imunoglobulina dos leucócitos (*Leukocyte Immunoglobulin-like Receptors*)

mg/dl – miligrama por decilitro

LACEN - Laboratório Central

MS - Ministério da Saúde

NAPS - Núcleo de Atenção e Promoção da Saúde

NDI - Núcleo de Doenças Infecciosas

M. leprae - *Mycobacterium leprae*

OMS - Organização Mundial de Saúde

OR – Razão de Chances (*Odds Ratio*)

PARK2 E PACRG - genes envolvidos com a doença de Parkinson

PE - Pernambuco

PQT - Poliquimioterapia

PQT/PB - Poliquimioterapia Paucibacilar

PQT/MB - Poliquimioterapia Multibacilar

RR - Reação Reversa

SNPs - Polimorfismos de Nucleotídeo Único (*Single Nucleotide Polymorphisms*)

SPSS – Statistical Package for the Social Sciences

TCLE - Termo de Consentimento Livre Esclarecido

TGF- β - Tumor Growth Factor β (Fator de Crescimento Tumoral beta)

Th – Linfócitos T auxiliar (*helper*)

Th1 – Linfócitos T auxiliar (*helper*) do tipo 1

Th2 – Linfócitos T auxiliar (*helper*) do tipo 2

TNF α – Fator de Necrose Tumoral alfa (*Tumor Necrosis Factor alpha*)

UFES – Universidade Federal do Espírito Santo

RESUMO

Introdução: Os municípios de Linhares e Sooretama, norte do estado do Espírito Santo (ES), estão contidos no *cluster* de hanseníase nº 4. A incidência da diabetes mellitus vem aumentando exponencialmente, o que pode impactar no desenvolvimento da micobacteriose. **Objetivos:** Geral: Estudar a associação entre hanseníase e diabetes mellitus. Secundários: 1) Descrever as variáveis clínico-epidemiológicas; 2) Comparar o grau de incapacidade entre pacientes com e sem diabetes mellitus. **Metodologia:** Estudo caso-controlado onde os casos (indivíduos com hanseníase) foram submetidos à avaliação de nervos periféricos, baciloscopia de raspado intradérmico e biópsia com estudo histopatológico de lesão cutânea e casos e controles (pais e filhos de pacientes multibacilares) à avaliação dermatológica e exames de sangue para pesquisa de diabetes mellitus. A associação entre hanseníase e diabetes mellitus foi avaliada pelo OR, com $p \leq 0,05$ e IC 95%, teste qui-quadrado e regressão logística. A associação entre grau de incapacidade e diabetes mellitus foi avaliada pelo teste qui-quadrado. **Resultados:** Dentre os 78 casos, quanto ao sexo: 61,5% eram homens e dentre os 78 controles, 44,8%. A idade média dos casos foi de 44 anos e três meses e entre os controles, 33 anos. Cinco casos apresentaram a forma indeterminada, 26 a tuberculóide, 14 a dimorfa-tuberculóide, nove a dimorfa-dimorfa, 13 a dimorfa-virchowiana e 11 a virchowiana. Dez casos apresentavam reação e 26 grau de incapacidade I ou II. Catorze casos (17,9%) e um controle (1,28%) tinham diabetes mellitus (OR 16,84; IC 95% 2,15-131,58). O teste qui-quadrado com correção de Yates foi de 10,62 ($p=0,001$). Na regressão logística as variáveis diabetes mellitus, sexo e idade estavam associados à hanseníase de forma independente entre si. Grau de incapacidade I ou II esteve associada à diabetes mellitus, com teste qui-quadrado com correção de Yates de 5,75 ($p=0,016$). **Conclusões:** A diabetes mellitus foi estatisticamente associada à hanseníase. Os dados sobre: sexo, idade e grau de incapacidade foram compatíveis com a literatura. A frequência da hanseníase indeterminada foi inferior e da dimorfa foi superior ao encontrado no ES em 2011 e a incapacidade física foi estatisticamente associada à diabetes mellitus.

Palavras-chave: Hanseníase; Diabetes Mellitus; Dermatologia; Epidemiologia.

ABSTRACT

Introduction: Linhares and Sooretama, cities of Espírito Santo (ES) state, are ranked fourth among leprosy clusters. The incidence of diabetes mellitus is increasing exponentially, which may impact on the development of mycobacteriosis.

Objectives: General: study the association between leprosy and diabetes mellitus.

Secondary: 1) Describe clinical and epidemiological variables; 2) Compare disability degree between patients with and without diabetes mellitus.

Methods: Case-control study in which cases (subjects with leprosy) were submitted to peripheral nerves exam, slit intradermal smear and skin lesions biopsy. Cases and controls (multibacillary patients' parents and children) were evaluated with dermatological examination and laboratory investigation for diabetes mellitus. The association between leprosy and diabetes mellitus was assessed by OR with $p < 0,05$ and 95%, chi-square test and logistic regression. The association between disability degree and diabetes mellitus was evaluated by chi-square test. **Results:** In 78 cases, 61.5% were male, while in 78 controls, 44.8% were men. The patient's average age was 44 years old for the cases, and 33 years old for the controls. Five cases presented indeterminate form, twenty six tuberculoid, fourteen borderline tuberculoid, nine borderline-borderline, thirteen borderline-lepromatous and eleven lepromatous. Ten cases had reaction and twenty six patients showed some degree of disability I or II. Fourteen cases (17.9%) and one control (1.28%) had diabetes mellitus (OR 16.84, 95% CI 2.15 to 131.58). The chi-square test with Yates correction was 10.62 ($p = 0.001$). Variables diabetes mellitus, age and sex were independently associated with leprosy. Disability of degree I or II was associated with diabetes mellitus, with chi-square test with Yates correction of 5.75 ($p = 0.016$). **Conclusions:** Diabetes mellitus was statistically associated with leprosy. Data on gender, age and disability degree were consistent with the literature. The frequency of indeterminate form was lower while borderline was higher than that found in ES in 2011 and the disability was statistically associated with diabetes mellitus.

Key words: Leprosy; Diabetes Mellitus; Dermatology; Epidemiology.

1 INTRODUÇÃO

A hanseníase é doença infectocontagiosa crônica, causada pelo microorganismo *Mycobacterium leprae*, que acomete principalmente pele, olhos e nervos periféricos, podendo levar a deformidades e incapacidade física (Piris *et al.*, 2010; Penna e Penna, 2012).

O Brasil ocupa o segundo lugar mundial em número de casos novos da doença, com 33.955 indivíduos diagnosticados em 2011 (World Health Organization, 2012). No país foram indentificados 10 conglomerados de casos de hanseníase (*clusters*), considerados áreas de maior concentração da doença, estando os municípios de Linhares e Sooretama, norte do estado do Espírito Santo, contidos no *cluster* n° 4 (Penna *et al.*, 2009), sendo responsáveis, respectivamente, por 5,63% e 2,43% dos casos novos em 2012 (Programa Estadual de Controle da Hanseníase. Secretaria da Saúde do Estado do Espírito Santo., 2013).

Para atingir o controle da endemia e prevenir suas consequências é necessário diagnosticar precocemente o maior número possível de casos, utilizando estratégias para identificação de grupos de risco para a doença.

A diabetes mellitus é doença metabólica crônica, potencialmente fatal, que também pode levar a complicações oculares e neurológicas, cuja incidência vem aumentando exponencialmente (Zimmet *et al.*, 2001; Roglic *et al.*, 2005; Zhang *et al.*, 2008; Won *et al.*, 2012; Yau *et AL.*, 2012; Olafsdottir *et al.*, 2013).

Como pacientes diabéticos, sem controle adequado da doença, apresentam-se mais vulneráveis às infecções (Marhoffer *et al.*, 1992; Alexiewicz *et al.*, 1995; Foss *et al.*, 2007; Lecube *et al.*, 2011), o presente estudo pretende avaliar se há

associação entre a ocorrência de hanseníase e a diabetes mellitus e se a presença de diabetes mellitus em indivíduos com hanseníase acarreta maior comprometimento de olhos e nervos periféricos, visto que os dados disponíveis na literatura científica, até o momento, sobre a relação entre as duas entidades nosológicas são escassos e controversos.

2 OBJETIVO

Geral

- Analisar a associação entre hanseníase e diabetes mellitus em uma série de casos novos de hanseníase, comparando-os com controles semelhantes do ponto de vista genético e epidemiológico, diagnosticados nos municípios de Linhares e Sooretama, situados no norte do estado do Espírito Santo, área do *cluster* n°4.

Secundários

- Descrever as características clínico-epidemiológicas de uma série de casos novos de hanseníase nos municípios de Linhares e Sooretama, estado do Espírito Santo.
- Comparar o grau de incapacidade entre pacientes com e sem diabetes mellitus, em uma série de casos novos de hanseníase, diagnosticados nos municípios de Linhares e Sooretama, estado do Espírito Santo.

3 REFERENCIAL TEÓRICO

3.1 HANSENÍASE

Definição

A hanseníase é doença infectocontagiosa crônica que pode levar a incapacidades físicas, deformidades, estigma social e grande sofrimento ao paciente. A enfermidade pode levar a segregação social devido à aparência dos indivíduos acometidos nas formas graves e avançadas da doença (Penna e Penna, 2012).

Agente etiológico

O *Mycobacterium leprae* é um bacilo álcool-ácido resistente (BAAR) parasita intracelular obrigatório de macrófagos da pele e células de Schwann (CS). Como requer uma temperatura de 35°C para sua sobrevivência, os locais mais acometidos são as áreas mais frias do corpo, como a pele (especialmente as regiões acrais), os nervos periféricos, as mucosas, os olhos e os testículos (Piris *et al.*, 2010).

Aspectos clínicos da hanseníase

Baseado na classificação de Ridley e Jopling (1966), as formas clínicas da doença foram divididas em seis categorias, considerando-se o quadro anátomo-clínico cutâneo e neurológico, e correlacionadas com a resposta imune do hospedeiro:

- Hanseníase indeterminada (HI): representa forma inicial, que evolui para a cura ou para uma das formas espectrais da doença (Yamamura *et al.*, 1991). Apresenta-se como uma ou poucas máculas hipocrômicas, hipoestésicas, caracterizadas microscopicamente pelo infiltrado inflamatório dérmico mononuclear

superficial e profundo, geralmente discreto, perivascular, perineural e perianexial e com raros bacilos (Walker e Lockwood, 2007; Piris *et al.*, 2010).

Figura 1- Mácula hipocrômica na hanseníase indeterminada (DERMATOLOGY ATLAS, 2013).



- Hanseníase tuberculóide (HT): representa o pólo com resposta imune celular competente, manifestando-se como doença localizada, expressando citocinas do perfil Th1, como interleucina 2 (IL-2), interferon gama (INF- γ) e fator de necrose tumoral alfa (*tumor necrosis factor alpha*, TNF- α) (Ridley e Jopling, 1966; Yamamura *et al.*, 1991). Clinicamente observa-se uma ou poucas máculas (na periferia das quais podem surgir pápulas) ou placas de limites bem definidos, podendo ser eritematosas ou, principalmente na pele escura, hipocrômicas ou acastanhadas. As placas geralmente apresentam depressão central. Pequenos nervos dérmicos afetados causam hipoestesia, hipohidrose (diminuição da liberação do

suor, que leva à descamação e xerose), e frequentemente, hipotricose (diminuição de pelos) nas lesões. Eventualmente, um tronco nervoso é acometido. Ao exame histopatológico observa-se um infiltrado inflamatório superficial e profundo (podendo atingir a epiderme), granulomatoso, composto por células epitelióides e células gigantes do tipo Langerhans, que são circundadas por linfócitos e acompanha os anexos e filetes nervosos. Bacilos não são visualizados (Walker e Lockwood, 2007; Piris *et al.*, 2010).

Figura 2- Placa anular com bordas eritematosas bem delimitadas e centro hipocrômico na hanseníase tuberculóide (DERMATOLOGY ATLAS, 2013).



- Hanseníase virchowiana (HV): representa o pólo com resposta imune celular anérgica contra o bacilo, com lesões em diversos órgãos e sistemas, expressando citocinas do perfil Th2, como interleucina 4 (IL-4), interleucina 5 (IL-5), interleucina 10 (IL-10) e fator de crescimento tecidual beta (*tissue growth factor beta*, TGF- β) (Ridley e Jopling, 1966; Yamamura *et al.*, 1991). Na HV observam-se máculas hipocrômicas ou eritematosas de limites mal definidos, pápulas e nódulos

eritematosos ou da cor da pele (hansenomas), simetricamente distribuídos, principalmente nas extremidades. Com a progressão da doença, a pele torna-se espessada originando a fácies leonina, geralmente com madarose (queda de terço lateral das sobrancelhas). Os achados histopatológicos incluem atrofia epidérmica com perda das cristas interpapilares e, abaixo de uma faixa de derme papilar poupada (zona grenz), um infiltrado inflamatório difuso de histiócitos xantomizados contendo bacilos isolados ou aglomerados em globias (células de Virchow). Edema, xerose e ictiose são comuns nos membros inferiores, devido ao acometimento da inervação dérmica e vascular. Os troncos nervosos são afetados com padrão em luvas e botas e diversos órgãos podem estar acometidos, destacando-se: testículos, rins, fígado, baço e ossos (Walker e Lockwood, 2007; Piris *et al.*, 2010).

Figura 3- Hansenomas auriculares na hanseníase virchowiana.



- Hanseníase dimorfa-tuberculóide (HDT): representa uma forma menos localizada da HT, diferindo clinicamente pelo maior número e tamanho das lesões, formação de lesões satélites e menor definição das bordas. O envolvimento de

troncos nervosos nos casos de hanseníase dimorfa tende a ser múltiplo e assimétrico (Ridley e Jopling, 1966; Yamamura *et al.*, 1991; Walker e Lockwood, 2007).

Figura 4- Placa anular com borda eritematosa de limites pouco precisos e centro hipocrômico na hanseníase dimorfa-tuberculóide.



- Hanseníase dimorfa-dimorfa (HDD): representa uma forma imunologicamente instável, localizada no centro do espectro (Ridley e Jopling, 1966; Yamamura *et al.*, 1991). Apresenta-se classicamente como placas eritematosas ou normocrômicas com área central aparentemente poupada, de limite interno preciso e externo impreciso, conhecidas como lesões foveolares. Nas bordas bem delimitadas a histopatologia é semelhante à HT, enquanto nas áreas de limites imprecisos observam-se células de Virchow formando granulomas mal delimitados, com bacilos intra e extracelulares (Walker e Lockwood, 2007; Piris *et al.*, 2010).

Figura 5- Lesão foveolar na hanseníase dimorfa-dimorfa.



- Hanseníase dimorfa-virchowiana (HDV): semelhante à forma virchowiana e com resposta celular reduzida, mas ainda presente (Ridley e Jopling, 1966; Yamamura *et al.*, 1991). Observam-se máculas e placas disseminadas, algumas mais bem demarcadas e seletivamente anestésicas, e infiltração de lóbulos auriculares e poucos hansenomas. Nas lesões há grande quantidade de células de Virchow, apenas esboçando os granulomas perianexiais (Walker e Lockwood, 2007; Piris *et al.*, 2010).

Figura 6- Placas eritematosas disseminadas na hanseníase dimorfa-virchowiana.



A pesquisa do *Mycobacterium leprae* ou BAAR na baciloscopia de raspado intradérmico é negativa nas formas paucibacilares da doença: HI, HT e HDT, e positiva nas formas multibacilares: HDD, HDV e HV (Ridley e Jopling, 1966).

A forma neural pura é caracterizada por envolvimento assimétrico de troncos nervosos periféricos, sem lesões cutâneas visíveis, podendo corresponder a qualquer das formas espectrais da doença (Mahajan *et al.*, 1966; Walker e Lockwood, 2007).

Acometimento dos nervos periféricos

A hanseníase afeta a função sensitiva, motora e autonômica dos nervos periféricos (Walker e Lockwood, 2007). O *M. leprae* infecta primeiramente as células endoteliais da vasculatura epineural e, através destes, penetram no compartimento endoneural, infectando assim, tanto CS como macrófagos intra-neurais (Scollard *et al.*, 1999; Scollard, 2000). As CS expressam moléculas MHC II após infecção pelo bacilo, ficando altamente vulneráveis à morte pelos clones de

células CD4 citotóxicas (Cowley *et al.*, 1990; Steinhoff *et al.*, 1991). Macrófagos intra-neurais secretam citocinas e quimiocinas deletérias como TNF- α , causando apoptose das CS (Khanolkar-Young *et al.*, 1995). Como as CS sintetizam mielina, ocorre a desmielinização. O óxido nítrico liberado para matar a micobactéria causa peroxidação lipídica, o que também leva a desmielinização (Schon *et al.*, 2004). Entretanto, fibras não mielínicas também são lesadas (van Brakel *et al.*, 2008). Assim, inflamação granulomatosa intra-neural causa degeneração walleriana e atrofia axonal observadas principalmente nas formas tuberculóide e dimorfa-tuberculóide, enquanto que desmielinização segmentar predomina no polo virchowiano. Por fim, inflamação e edema intra e perineural, de forma crônica ou aguda, contribuem com a lesão por isquemia devido à compressão, especialmente na passagem dos nervos pelos canais osteoligamentares (Swift, 1974).

A hanseníase acomete principalmente os nervos tibial posterior, ulnar, mediano, poplíteo lateral e facial. Outros nervos afetados são: auricular maior, radial e radial cutâneo (Croft *et al.*, 1999).

O acometimento do ramo oftálmico do nervo trigêmeo pode causar hipoestesia corneana e do ramo zigomático do nervo facial levar ao lagoftalmo, que consiste na incapacidade de oclusão palpebral completa. Estas alterações podem ocorrer em todas as formas da doença, exceto na indeterminada (Maakaroum e Woods, 2006).

A neuropatia silenciosa caracteriza-se por perda insidiosa e progressiva da função sensitiva ou motora sem sinais ou sintomas de inflamação, podendo acompanhar ou não os estados reacionais (Van Brakel e Khawas, 1994).

A diminuição da sensibilidade nervosa leva ao traumatismo repetido e à infecção secundária (incluindo a osteomielite), principalmente, quando afeta as

extremidades (mãos e pés), causando as deformidades e, junto das perdas das funções motoras, as incapacidades. A hipohidrose leva à xerose aumentando a vulnerabilidade da pele aos danos (Walker e Lockwood, 2007).

Quadros reacionais da hanseníase

As reações hansênicas são eventos inflamatórios de início abrupto que podem ocorrer antes, durante ou após o tratamento específico. Podem ser:

a) Reação tipo 1 ou reação reversa

A reação reversa caracteriza-se por inflamação aguda das lesões cutâneas pré-existentes e aparecimento de novas lesões nos pacientes tuberculóides e dimorfos, ocorrendo em 30% dos casos. Inflamação de mãos, pés e face também podem ocorrer e neurite aguda frequentemente acompanha o quadro, mas sintomas sistêmicos são incomuns. Histologicamente, edema e aumento do número de linfócitos e células gigantes, com a formação de pequenos grupos de células epitelióides caracterizam o quadro de melhora da imunidade celular, evoluindo para o pólo tuberculóide. Na reação reversa de piora estas células são substituídas por macrófagos e aumento do número de bacilos, evoluindo assim para o pólo virchowiano (Ridley e Radia, 1981; Van Brakel *et al.*, 1994; Walker e Lockwood, 2007; Piris *et al.*, 2010).

b) Reação tipo 2 ou eritema nodoso hansênico

O eritema nodoso hansênico (ENH) é afecção sistêmica aguda, mas pode tornar-se recorrente ou crônica, ocorrendo em 10% dos pacientes HDV e em 20% dos HV. É determinada pela deposição de complexos imunes e está associado a níveis elevados de TNF- α . Quanto maior infiltração e carga bacilar da pele maior o risco de ENH (Sarno *et al.*, 1991; Manandhar *et al.*, 1999; Walker e Lockwood, 2007). Caracteriza-se pela erupção de pápulas eritematosas ou nódulos dolorosos

disseminados, principalmente nas superfícies extensores dos membros e face, que podem ser pustulosas ou ulceradas. Estas lesões traduzem-se histopatologicamente por edema da derme papilar e intenso infiltrado inflamatório acometendo derme e subcutâneo, composto por linfócitos, neutrófilos e células de Virchow, podendo ocorrer vasculite (Piris *et al.*, 2010). Febre, artralgia e mialgia acompanham o quadro, além de poder apresentar concomitantemente neurite, uveíte, iridociclite, artrite, dactilite, linfadenite e orquite (se recorrente, pode levar ao hipogonadismo e ginecomastia), hepatoesplenomegalia e glomerulonefrite (Walker e Lockwood, 2007; Piris *et al.*, 2010).

Transmissão

Embora tenham sido relatados animais selvagens naturalmente infectados, como o tatu e diversas espécies de primatas, o homem é a única fonte de infecção epidemiologicamente importante (Leininger *et al.*, 1978; Leininger *et al.*, 1980; Walsh *et al.*, 1981; Meyers *et al.*, 1985; Gormus *et al.*, 1988; Hubbard *et al.*, 1991^a; Hubbard *et al.*, 1991^b; Meyers *et al.*, 1991; Alford *et al.*, 1996; Truman, 2005; Suzuki *et al.*, 2010; Truman *et al.*, 2011).

Os pacientes multibacilares apresentam baciloscopia do raspado intradérmico positiva e constituem o grupo contagioso (enquanto o tratamento específico não for iniciado). A principal via de eliminação dos bacilos destes pacientes é a aérea superior, através de gotículas, sendo, também, o trato respiratório a mais provável via de entrada do *M. leprae* no corpo (Davey e Rees, 1974; McDougall *et al.*, 1975; Job *et al.*, 2008).

Diagnóstico

O diagnóstico da hanseníase é realizado na presença de lesões cutâneas hipo ou anestésicas, espessamento segmentar de nervos periféricos ou na demonstração

de BAAR em material de raspado intradérmico ou de biópsia (World Health Organization, 1998; Report of the International Leprosy Association Technical Forum, 2002).

Avaliação do grau de incapacidade

É recomendada a avaliação da sensibilidade das mãos, dos pés e dos olhos, considerando-se grau de incapacidade I a diminuição ou ausência de sensibilidade nestes locais. Grau II é definido quando há presença de sequelas específicas oculares: lagoftalmo e/ou ectrópio, triquíase, opacidade corneana central, acuidade visual menor que 0,1; ou nas mãos: lesões tróficas e/ou traumáticas, garras, reabsorção, mão caída; ou nos pés: lesões tróficas e/ou traumáticas, garras, reabsorção, pé caído, contratura do tornozelo (Ministério da Saúde, 2010).

Epidemiologia

A hanseníase apresenta um longo e variável período de incubação, entre três e sete anos na maioria dos pacientes (Prasad e Ali, 1967).

Embora acometa ambos os sexos, observa-se predominância do sexo masculino, principalmente entre os casos multibacilares (Varkevisser *et al.*, 2009).

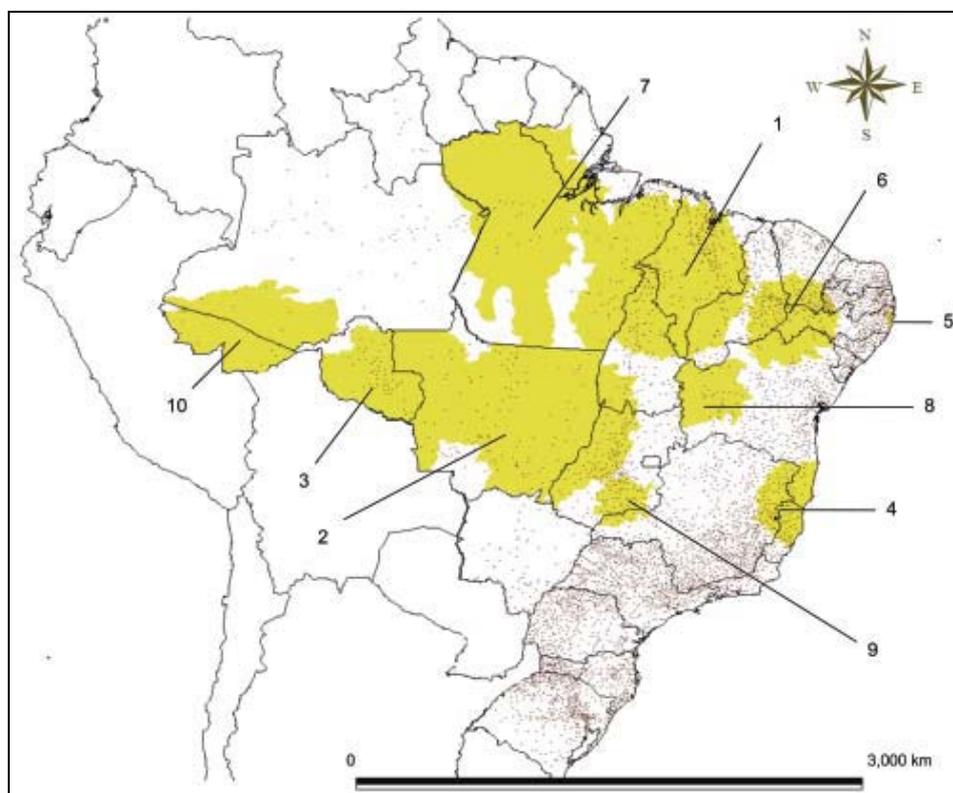
O número de casos detectados em 105 países em 2011 foi de 219.075. O Brasil contribuiu com 16% dos casos novos detectados em 2011, com 33.955 casos. Destes, 20.710 (61%) eram multibacilares, 14.953 (44%) eram do sexo feminino e 2.165 (6,37%) apresentavam grau II de incapacidade física ao diagnóstico (World Health Organization, 2012). O coeficiente de incidência no país variou de 25,9 casos em 1999 para 19,2 casos novos por 100.000 habitantes em 2009, considerado ainda de alta endemicidade (Penna e Penna, 2012).

A prevalência global registrada para 2012 foi de 181.941 casos e a prevalência no país no primeiro trimestre de 2012 foi de 29.690 casos (World Health

Organization, 2012). O coeficiente de prevalência de hanseníase no Brasil foi de 4,3 casos por 10.000 habitantes em 2000 e de 1,9 casos por 10.000 habitantes em 2010 (Penna e Penna, 2012).

No país foram indentificados 10 conglomerados de casos de hanseníase (*clusters*) localizados em grandes áreas com baixa densidade populacional. A incidência da doença nestas regiões foi quase três vezes maior do que fora das áreas delimitadas (Penna *et al.*, 2009)

Figura 7: Localização dos 10 mais prováveis *clusters* de hanseníase (áreas em amarelo) e seus Municípios (pontos), Brasil, 2005-2007 (Penna, 2009).



Os municípios de Linhares e Sooretama, no estado do Espírito Santo (ES), estão incluídos no *cluster* n° 4, onde o coeficiente de detecção em 2012 foi de 30,21 e 76,97 casos novos por 100.000 habitantes, respectivamente, e portanto, um coeficiente de detecção para esta região de 47,6 casos novos por 100.000 habitantes,

considerado hiperendêmico (Programa Estadual de Controle da Hanseníase. Secretaria da Saúde do Estado do Espírito Santo., 2013).

Fatores de risco

Para atingir o controle da endemia e prevenir suas consequências é necessário diagnosticar precocemente o maior número possível de casos, utilizando estratégias para identificação de grupos de risco para a doença.

Indivíduos que se relacionam por tempo prolongado com os doentes constituem o principal grupo de risco, especialmente os:

- a) Contatos domiciliares;
- b) Parentes próximos (pais, filhos, irmãos);
- c) Indivíduos sem cicatriz vacinal pela BCG;
- d) Contatos de doentes com baixa escolaridade;
- e) Contatos de doentes com altos índices baciloscópicos e
- f) Contatos de doentes que apresentem formas disseminadas da doença

(Moet *et al.*, 2006; Goulart *et al.*, 2008; Fischer *et al.*, 2010; Durães *et al.*, 2010; Sales *et al.*, 2011).

A prevalência de helmintíases intestinais está aumentada entre indivíduos com hanseníase, principalmente na forma virchowiana, podendo se constituir em mais um fator predisponente ao mal de Hansen, devido ao desvio da imunidade celular para humoral que ocorre nos indivíduos infestados pelos vermes (Azab *et al.*, 1992; Diniz *et al.*, 2001; Diniz *et al.*, 2010).

Aspectos relacionados a um baixo nível socioeconômico também foram fatores de risco para a doença em estudos envolvendo indivíduos sem contato direto com pacientes com hanseníase (Saikawa, 1981; Kerr-Pontes *et al.*, 2006)..

Predisposição genética à hanseníase

A predisposição genética à hanseníase tem sido elucidada mais recentemente:

- Genes pertencentes à família dos receptores semelhantes à imunoglobulina leucocitária (*leukocyte immunoglobulin-like receptors*, LIRs) estão significativamente mais expressos em lesões de pacientes virchowianos, suprimindo os mecanismos de defesa inatos do hospedeiro (Bleharski *et al.*, 2003);

- Um locus de susceptibilidade à doença foi mapeado no cromossomo 6q25-q26, contendo 17 marcadores em um bloco de aproximadamente 80 kilobases que se sobrepõe à região reguladora 5, compartilhada pelo gene *PARK2* da doença de Parkinson e o gene corregulador *PACRG* (Mira *et al.*, 2004);

- Existe uma relação estreita entre susceptibilidade à hanseníase e polimorfismos de nucleotídeo único (*single nucleotide polymorphisms*, SNPs) nos genes que codificam o TNF- α e IL-10 (Santos *et al.*, 2002).

3.2 DIABETES MELLITUS

A diabetes mellitus é doença crônica caracterizada por um distúrbio do metabolismo, especialmente dos carboidratos, levando ao aumento dos níveis séricos de glicose, à complicações agudas potencialmente fatais, bem como à uma série de complicações crônicas multissistêmicas, inclusive oculares e neurológicas. Cerca de um terço dos pacientes diabéticos apresentam retinopatia (Zhang *et al.*, 2008; Yau *et al.*, 2012; Olafsdottir *et al.*, 2013) e neuropatia periférica (Won *et al.*, 2012), o que pode levar, respectivamente, à cegueira e amputação de extremidades inferiores.

Nas últimas duas décadas, foi verificado um aumento explosivo no número de pessoas com diabetes mellitus em todo o mundo, sendo considerada hoje a quinta

maior causa de morte no mundo (Zimmet *et al.*, 2001; Roglic *et al.*, 2005). Entre os fatores aventados para explicar esta pandemia estão: globalização, envelhecimento populacional, urbanização, alterações quantitativas e qualitativas na alimentação, diminuição da prática de atividade física e consequente prevalência crescente de obesidade (Wild *et al.*, 2004; Yach *et al.*, 2006).

No Brasil, a prevalência de diabetes mellitus também é crescente e a população geral acometida foi estimada em 6% em 2011, sendo que a metade dos indivíduos desconhecia tal condição (Dias e Campos, 2012; International Diabetes Federation, 2013). As cidades das regiões Sul e Sudeste do país são as que apresentam as maiores prevalências de DM (Malerbi e Franco, 1992).

A diabetes mellitus pode ser classificada em Tipo I (secundário à destruição das células β pancreáticas, resultando em deficiência absoluta de insulina), Tipo II (secundário à diminuição progressiva na secreção de insulina, devido à resistência insulínica), gestacional (estado de intolerância à glicose que surge durante a gestação) e de outras causas: defeitos genéticos na função das células β , na ação da insulina, fibrose cística, induzido por drogas (Inzucchi, 2012; American Diabetes Association, 2013).

O diagnóstico de diabetes mellitus é firmado quando a hemoglobina glicada estiver igual ou maior a 6,5%, o teste de tolerância oral à glicose após duas horas for igual ou maior do que 200mg/dl ou a glicemia de jejum encontrar-se igual ou acima do que 126mg/dl e após confirmação com qualquer um destes testes. O diagnóstico também pode ser feito sem necessidade de confirmação em uma paciente com sintomas clássicos de hiperglicemia (poliúria, polidipsia e perda ponderal) ou crise hiperglicêmica e uma glicemia casual igual ou maior a 200mg/dl (Inzucchi, 2012; American Diabetes Association, 2013).

A neuropatia periférica diabética geralmente se apresenta como uma polineuropatia sensitiva, motora e, mais tardiamente, autonômica, diretamente relacionada ao descontrole glicêmico prolongado, que causa alterações na microvasculatura neural (Dyck *et al.*, 1993; Giannini e Dyck, 1994; Dyck *et al.*, 2006).

Pacientes diabéticos descompensados apresentam-se mais vulneráveis às infecções. A ativação e a atividade fagocítica de macrófagos e polimorfonucleares estão inversamente relacionadas aos níveis glicêmicos e de hemoglobina glicada (Marhoffer *et al.*, 1992; Alexiewicz *et al.*, 1995; Lecube *et al.*, 2011). Pacientes diabéticos tipo I também apresentam uma resposta Th1 (IL-1, IL-6, TNF- α) diminuída e Th2 (IL-10) aumentada em relação a indivíduos não diabéticos, o que reconhecidamente predispõe à infecções (Foss *et al.*, 2007).

3.3 RELAÇÃO ENTRE HANSENÍASE E DIABETES MELLITUS

Assim como na hanseníase, baixo nível socioeconômico está relacionado com o desenvolvimento de diabetes mellitus (Fisher-Hoch *et al.*, 2010; Sacerdote *et al.*, 2012; Ko e Kim, 2012; Grooner *et al.*, 2012) e neste grupo de pacientes, a diabetes mellitus também costuma ser mais grave (Wild *et al.*, 2010).

Notadamente, a diabetes mellitus cursa com um estímulo à produção de IL-10, semelhante ao que ocorre no pólo virchowiano da hanseníase. Esta citocina é mediadora das células T reguladoras que, a princípio, teriam a função de suprimir linfócitos T auto-reativos, mas que também já foram identificadas em lesões cutâneas da hanseníase virchowiana e implicadas na sua patogênese, assim como de diversas outras doenças infecciosas (Ottenhoff *et al.*, 1986; Modlin *et al.*, 1986; Modlin *et al.*, 1986; Massone *et al.*, 2010).

A existência de associação entre hanseníase e diabetes mellitus é pouco conhecida e controversa. A prevalência de diabetes mellitus entre pacientes com hanseníase variou entre 13,3% e 17,2% em alguns estudos, sendo mais frequente no pólo virchowiano (Finlay-Jones e McComish, 1972; Nigam *et al.*, 1979; Garg *et al.*, 1990; Saraya *et al.*, 2012). Outros estudos, entretanto, sugeriram uma baixa prevalência da diabetes entre os pacientes hansenícos (Ramu e Nagarajam, 1962; Tyagi e Sehgal, 1971; Balkrisham *et al.*, 1974; Bharadwaj *et al.*, 1979; Singh *et al.*, 1987).

Além da possibilidade da diabetes mellitus diminuir a resistência imunológica à infecção pelo *M. leprae*, pode existir um sinergismo entre o dano neural das duas entidades levando a um maior grau de incapacidade física no paciente.

4 PACIENTES E MÉTODOS

Foi realizado um estudo do tipo caso-controle para avaliar a associação entre os casos incidentes de hanseníase e a presença de diabetes mellitus em dois municípios localizados no *cluster* n°4. O grau de incapacidade física ao diagnóstico foi relacionado com a presença de diabetes mellitus e caracterizou-se clínica e laboratorialmente uma série de casos novos de hanseníase.

Casos

Indivíduos com suspeita de hanseníase foram encaminhados da rede de saúde pública ou privada dos municípios de Linhares e Sooretama (ES), no período entre janeiro e dezembro de 2012, para atendimento multidisciplinar nos respectivos serviços de referência municipais (Núcleo de Atenção e Promoção da Saúde - NAPS), por equipe especializada composta por médicos dermatologistas, enfermeiros, técnicos e auxiliares de enfermagem, assistente social, psicólogo e atendente.

Estes indivíduos foram submetidos à avaliação dermatológica e de nervos periféricos, para a verificação de sinais e sintomas da doença, classificação da forma clínica e avaliação do grau de incapacidade, conforme ANEXO A (Ministério da Saúde, 2010).

Baciloscopia de raspado intradérmico

Foi realizada coleta de material para baciloscopia de raspado intradérmico em uma lesão cutânea, nos dois lóbulos de orelhas e em um dos cotovelos, através de pequena incisão da pele, com lâmina de bisturi descartável, escarificação da derme para obtenção de material, colocação sobre uma lâmina de microscópio e envio para o Laboratório Central (LACEN) em Vitória (ES), onde se realizou coloração

específica pelo método de Ziehl-Neelsen/Fite-Faraco para pesquisa de BAAR (Ridley e Jopling, 1966; Ministério da Saúde, 2010).

Biópsia de lesão cutânea para análise histopatológica

Um fragmento de lesão cutânea foi obtido através de biópsia por punch de 4mm e fixado em formol e enviado para o Serviço de Patologia do Hospital Universitário Cassiano Antonio Moraes (HUCAM), Vitória (ES). Este fragmento foi embebido em parafina, seccionado e corado com hematoxilina-eosina e Fite-Faraco modificado para avaliação histopatológica (Ministério da Saúde, 2010).

Critérios de inclusão dos casos:

- Pacientes com lesões de pele com diminuição da sensibilidade ou
- Acometimento de nervo periférico, com ou sem espessamento associado a alterações sensitivas ou motoras ou autonômicas ou
- Baciloscopia de raspado dérmico e/ou exame histopatológico de pele com positividade para BAAR e
- Pacientes que aceitaram participar do estudo e assinaram o TCLE (APÊNDICES A, B, C e D).

Critérios de exclusão dos casos:

- Pacientes com lesões de pele com diminuição da sensibilidade por outra causa que não a hanseníase.
- Pacientes com lesões de nervo periférico por outra causa que não a hanseníase.
- Pacientes com exame histopatológico de pele com positividade para BAAR, que não hanseníase.
- Pacientes já curados ou em tratamento para hanseníase.

Controles

Para controles foram selecionados indivíduos com risco semelhante, do ponto de vista genético e epidemiológico, para o desenvolvimento da hanseníase, mas que não a desenvolveram.

Foram então convidados pais e filhos (ou seja, geneticamente próximos), de pacientes diagnosticados com as formas multibacilares da doença (portanto já expostos aos bacilos) e com mais de sete anos de idade (devido ao longo período de incubação da doença) para avaliação cutânea e de nervos periféricos. Estes indivíduos foram localizados via telefone a partir dos dados dos arquivos de prontuários de pacientes do NAPS do município de Linhares.

Critérios de inclusão dos controles:

- Indivíduos pais, mães, filhos e filhas de pacientes diagnosticados com as formas multibacilares do NAPS do município de Linhares, sem hanseníase.
- Indivíduos que aceitaram participar do estudo e assinaram o TCLE.

Critérios de exclusão dos controles:

- Indivíduos que também se apresentarem com a hanseníase.
- Indivíduos que já realizaram tratamento para hanseníase, completa ou incompletamente.
- Indivíduos menores de sete anos de idade.

Exames de sangue para diabetes mellitus

Com amostras de sangue periférico foi mensurada a glicemia de jejum, a hemoglobina glicosilada e a glicemia pós-prandial para o diagnóstico de diabetes mellitus nos casos e controles (Inzucchi, 2012; American Diabetes Association, 2013), em laboratório da rede pública municipal. Para determinação da glicemia o sangue foi coletado em um tubo com fluoreto de sódio e centrifugado para

separação do plasma, que foi congelado até análise. Para a realização do teste de tolerância a glicose oral os participantes do estudo foram orientados a ingerir pelo menos 150 gramas de glicídios nos três dias anteriores a realização do teste, manter atividade física normal, permanecer em jejum por 10 e 16 horas e ingerir 1,75 gramas de glicose por quilograma de peso até o máximo de 75 gramas (Report of Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus, 1997).

Indivíduos pré-diabéticos foram agrupados juntos aos não diabéticos, pois se considerou que as alterações imunológicas deste subgrupo de indivíduos não seriam clinicamente relevantes.

Tratamento dos casos e controles

Todos os indivíduos que tiveram diagnóstico firmado de hanseníase e/ou diabetes mellitus receberam tratamento gratuito pelo Sistema Único de Saúde - SUS nas unidades de saúde municipais próximas às suas residências.

Tamanho da amostra

O tamanho da amostra calculado para um intervalo de confiança de 95% ($\alpha=0,05$), poder do teste de 80%, razão de controles por caso de 1 e considerando-se a prevalência de diabetes mellitus entre indivíduos com hanseníase de 14% (com base nos estudos anteriores) e entre os controles (considerados como indivíduos imunologicamente resistentes ao desenvolvimento da hanseníase) de 1%, foi de 78 indivíduos em cada grupo, totalizando 156 sujeitos de pesquisa.

Análise estatística

Os dados dos indivíduos incluídos no estudo foram anotados em ficha própria (APÊNDICE E) e foi organizado um banco com as variáveis: idade, sexo e presença de diabetes mellitus.

Quando caso (presença de hanseníase), também foi registrado: grau de incapacidade, classificação da forma clínica, índice baciloscópico e estado reacional.

Foi determinada a distribuição em relação ao sexo de casos e controles, aplicando teste para proporções para verificar se há diferença estatística. Também foi descrita a média, desvio padrão e mediana da idade de casos e controles, comparando a idade média dos dois grupos com o teste *t*.

A distribuição entre as formas clínicas (HI, HT, HDT, HDD, HDV, HV) e entre pacientes multibacilares e paucibacilares serão demonstradas, bem como a frequência de estados reacionais (tipo I e/ou II) e incapacidades físicas (grau I ou II) no momento do diagnóstico da hanseníase.

Para avaliar a associação entre diabetes mellitus e hanseníase comparando-se casos e controles foi determinada a razão de chances (*Odds Ratio*, OR), tomando-se como significância estatística o $p \leq 0,05$ e intervalo de confiança de 95%, realização do teste qui-quadrado. Como as características média de idade e sexo podem estar relacionadas à presença de hanseníase e diabetes mellitus foi realizada a regressão logística utilizando estas variáveis de confusão.

Os casos de hanseníase que também apresentaram-se com diabetes mellitus também foram analisados quanto ao sexo, idade, índice baciloscópico, grau de incapacidade ao diagnóstico e presença de reação hansênica.

Para avaliar a associação entre incapacidade física ao diagnóstico e a presença de diabetes mellitus entre os casos foi utilizado o teste qui-quadrado.

Os dados foram analisados estatisticamente pelo programa SPSS 20.0.

5 CONSIDERAÇÕES ÉTICAS

O projeto foi submetido à análise do Comitê de Ética em Pesquisa do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Espírito Santo sob o número de registro: 261/11, sendo aprovado em Reunião Ordinária realizada em 14 de dezembro de 2011 conforme ANEXO B.

Durante a pesquisa foi mantida a privacidade de todos os itens (idade, sexo, município de residência, forma clínica da doença, grau de incapacidade, baciloscopia e presença de diabetes mellitus), não sendo citada qualquer identificação dos pacientes que participaram do estudo.

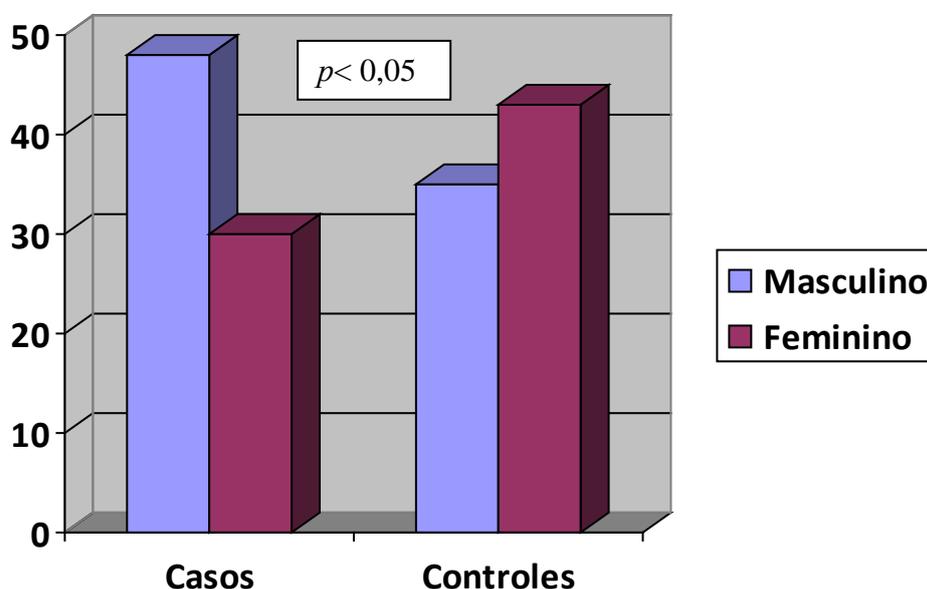
O estudo não trouxe prejuízos aos envolvidos e os participantes tiveram assegurada sua identidade no anonimato, de acordo com o prescrito na Resolução 196/96, que regulamenta pesquisas em seres humanos, do Comitê Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP) e todos os aspectos éticos e legais referentes às fases do projeto foram respeitados de acordo com tal resolução, garantindo a segurança e o bem-estar dos sujeitos por ela recrutados.

6 RESULTADOS

No período de janeiro a dezembro de 2012, foram incluídos no estudo 156 indivíduos, divididos igualmente em 78 casos advindos dos municípios de Linhares e Sooretama e 78 controles de Linhares, observados os critérios de inclusão e exclusão.

Dentre os casos, 48 (61,5%) eram do sexo masculino e 30 (38,5%) do feminino, com uma relação de 1,6 homens para uma mulher. Já entre os controles, a distribuição em relação ao sexo foi de 35 (44,8%) do sexo masculino e 43 (55,2%) do sexo feminino, uma relação de 0,81 homens para cada uma mulher. Esta diferença, entre a distribuição quanto ao sexo entre casos e controles, foi estatisticamente significativa, com $p < 0,05$, conforme observado na Figura 8.

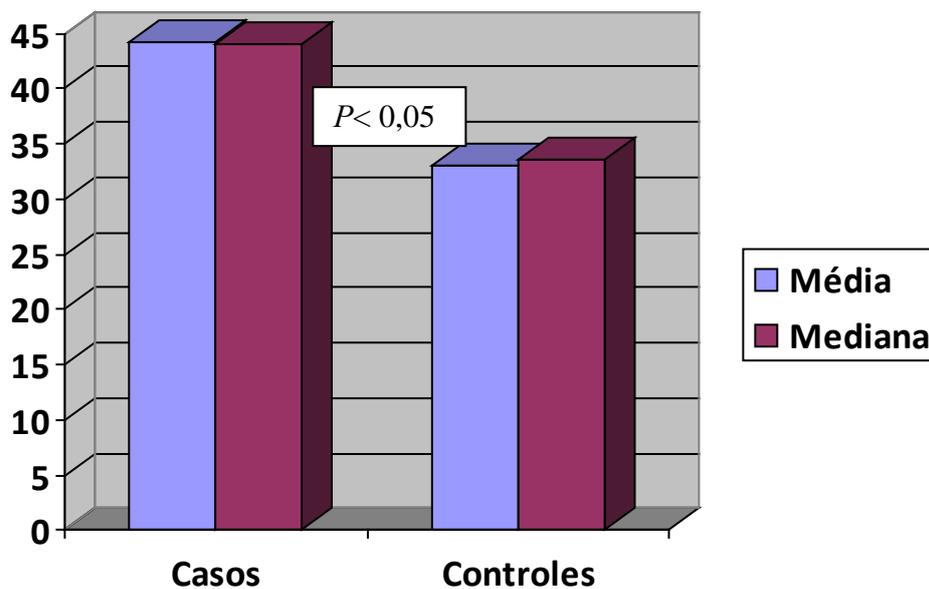
Figura 8: Distribuição dos 78 casos novos hanseníase e dos 78 controles em relação ao sexo, demonstrando diferença estatística entre as duas proporções.



A média de idade dos pacientes do estudo foi de 44 anos e três meses (desvio-padrão de 19 anos e quatro meses), mediana de 44 anos, sendo a idade mínima de oito anos e máxima de 86 anos. Dentre os controles selecionados, a idade média foi

de 33 anos (desvio-padrão de 17 anos e dois meses) e a mediana de 33 anos e seis meses, variando entre nove e 71 anos. Esta diferença, entre a média da idade dos casos e controles, foi estatisticamente significativa ($p < 0,05$), como demonstrado na Figura 9.

Figura 9: Idade média e mediana dos 78 casos novos de hanseníase e 78 controles, apresentando diferença estatística entre as médias após aplicação do teste t .



A distribuição entre as formas clínicas estão demonstradas nas Figuras 10 e 11 e entre os pacientes multibacilares e paucibacilares na Figura 12.

Figura 10: Distribuição absoluta dos 78 casos novos de hanseníase em relação às formas clínicas: HI: Hanseníase Indeterminada, HV: Hanseníase Virchowiana, HDD: Hanseníase Dimorfa-dimorfa, HDV: Hanseníase Dimorfa-virchowiana, HDT: Hanseníase Dimorfa-tuberculóide, HT: Hanseníase Tuberculóide.

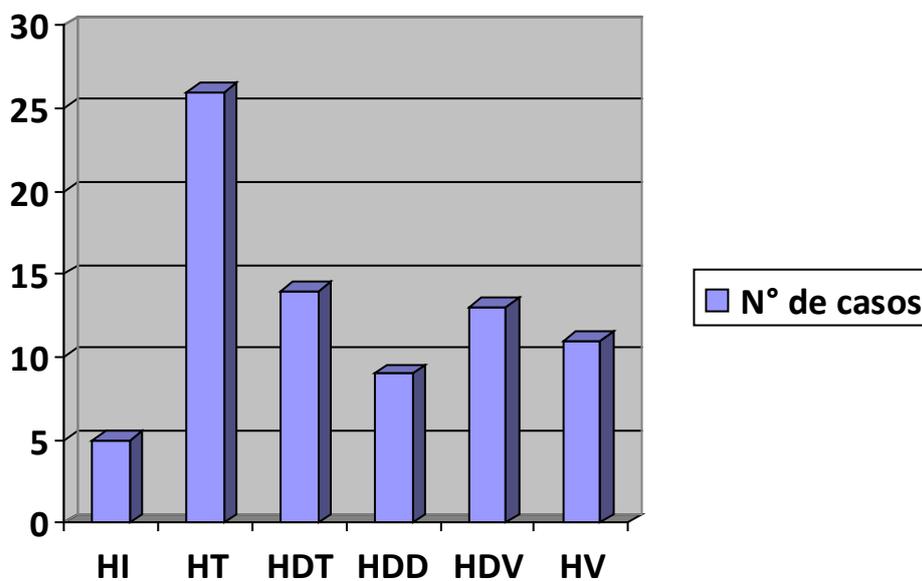


Figura 11: Distribuição percentual dos 78 casos novos de hanseníase em relação às formas clínicas: HI: Hanseníase Indeterminada, HV: Hanseníase Virchowiana, HDD: Hanseníase Dimorfa-dimorfa, HDV: Hanseníase Dimorfa-virchowiana, HDT: Hanseníase Dimorfa-tuberculóide, HT: Hanseníase Tuberculóide.

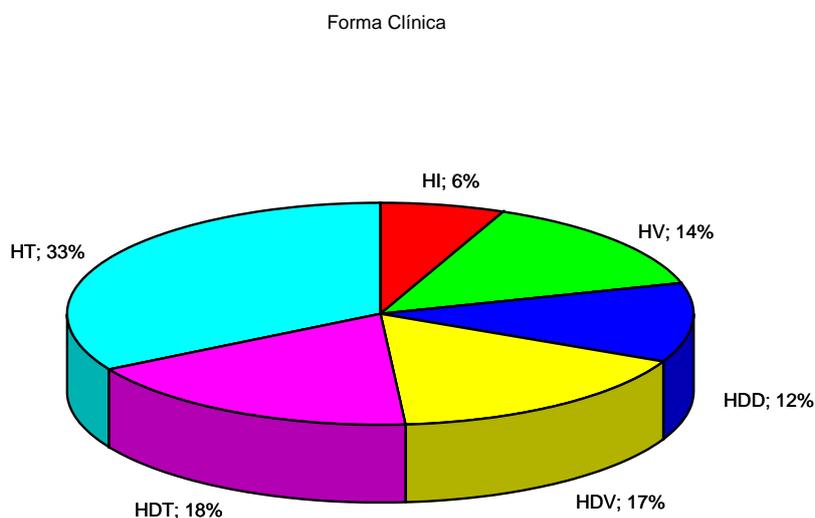
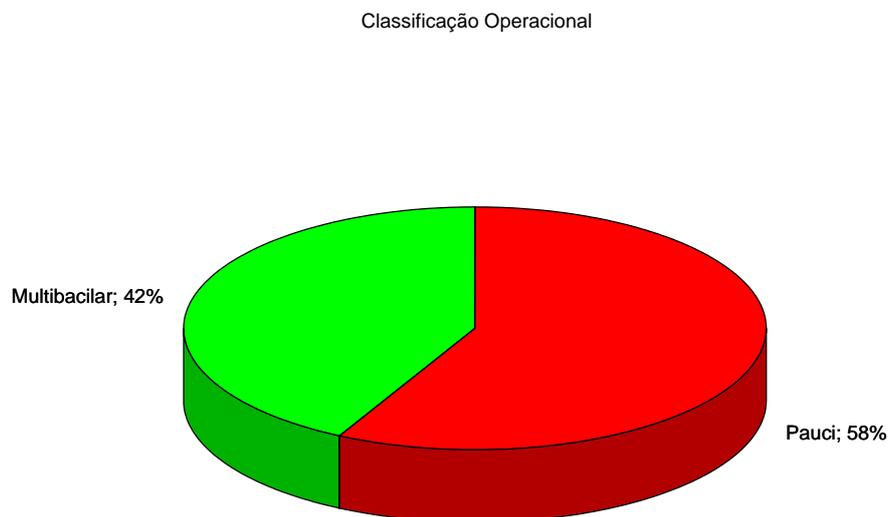


Figura 12: Distribuição percentual dos 78 casos em relação ao índice baciloscópico, sendo considerados multibacilares os com baciloscopia de raspado intradérmico positiva e paucibacilares os com baciloscopia negativa.



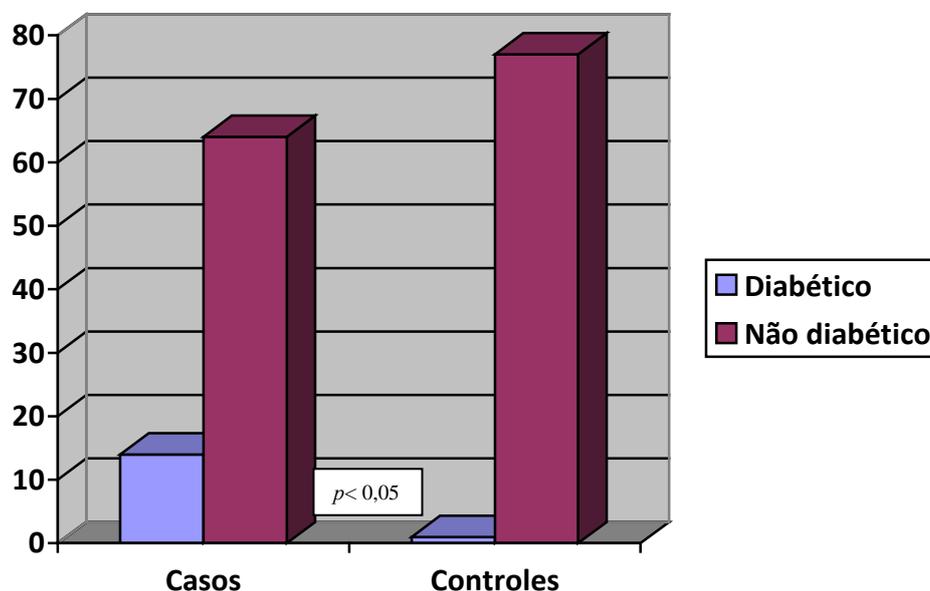
Nota-se que a forma clínica mais diagnosticada foi a tuberculóide, condizente com o maior número de casos paucibacilares. Muitos casos de máculas hipocrômicas hipoestésicas, compatíveis clinicamente com a forma indeterminada, apresentavam-se histologicamente com a formação de granulomas, demonstrando evolução para a forma tuberculóide. Em outros casos, áreas circunscritas de pele hipoestésicas ou máculas hipocrômicas com hipoestesia duvidosa não demonstraram alterações histopatológicas compatíveis com hanseníase, tratando-se na verdade de outros diagnósticos diferenciais da forma indeterminada, que por tanto, foram excluídos do estudo. Alguns casos com uma ou poucas máculas ou placas hipoestésicas, que seriam classificadas clinicamente como hanseníase indeterminada

ou tuberculóide, apresentaram baciloscopia de pele positiva, tratando-se na verdade de forma iniciais da hanseníase dimorfa multibacilar.

Dez (12,8%) dos casos apresentaram reação tipo I e/ou tipo II ao diagnóstico. E vinte e cinco (32%) apresentavam grau I ou grau II de incapacidade no momento do estabelecimento da doença.

Dentre os casos, 14 (17,9%) tiveram o diagnóstico de diabetes mellitus firmado clínica e laboratorialmente. No grupo dos controles, um indivíduo (1,28%) apresentava-se diabético, como observado na Figura 13. Esta diferença foi estatisticamente significativa como demonstrada pelo OR calculado de 16,84 (IC 95% 2,15-131,58). Ou seja, entre indivíduos predispostos à hanseníase do ponto de vista genético e epidemiológico, a presença de diabetes mellitus aumentou em 16,84 vezes a chance de desenvolver a doença. Também foi calculado o teste qui-quadrado com correção de Yates, com resultado de 10,62, com valor-*p* de 0,001, confirmando a associação entre hanseníase e diabetes mellitus.

Figura 13: Prevalência absoluta de indivíduos diabéticos e não diabéticos entre os 78 casos novos de hanseníase e os 78 controles, demonstrando diferença estatística após aplicação do teste qui-quadrado com correção de Yates.



O modelo de regressão logística demonstrou que as variáveis diabetes, sexo e idade estavam associados à hanseníase, com p -valor significativo, e de forma independente entre si (Tabela 1).

Tabela 1: Resultados do modelo de regressão logística para as variáveis idade, sexo e diabetes mellitus dos 78 casos novos de hanseníase e dos 78 controles (pais e filhos maiores de sete anos de indivíduos que apresentam ou já apresentaram as formas multibacilares da doença).

VARIÁVEIS	β	(IC 95%)	p
Idade (anos)	0,026	[0,0064; 0,0456]	0,008
Sexo			
Masculino	-0,718	[-1,40596; -0,03004]	0,041
Diabetes mellitus			
Sim	-2,423	[-4,52216; -0,32384]	0,024

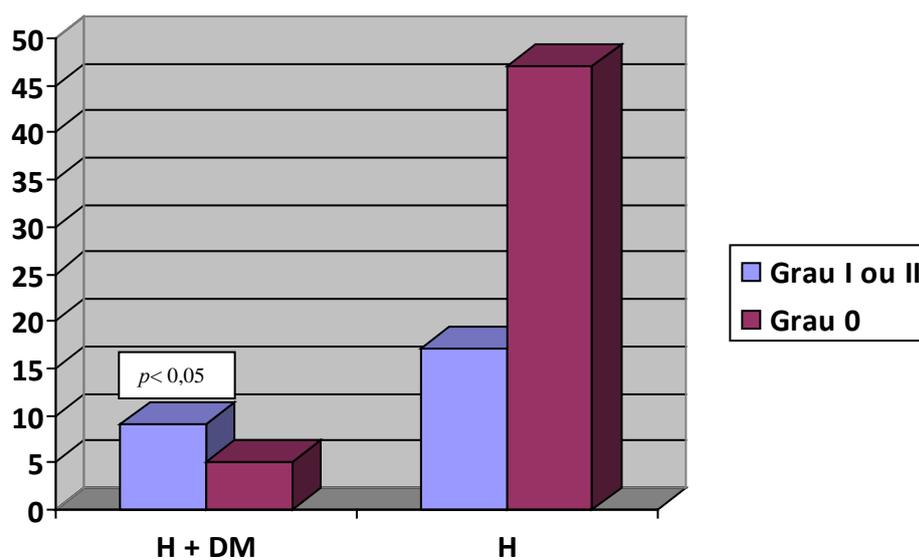
Dos 14 casos com DM, metade era do sexo masculino e a média de idade foi de 56 anos. Oito eram multibacilares (57,1%) e seis (42,9%) eram paucibacilares. Nove (64,8%) apresentavam grau I ou grau II de incapacidade ao diagnóstico, enquanto cinco (35,2%) foram considerados grau zero de incapacidade, na avaliação inicial. Dois pacientes apresentavam reação tipo I e um paciente reações tipo I e II, simultaneamente. Dados demonstrados na Tabela 2.

Tabela 2: Dados dos casos novos de hanseníase com diabetes mellitus em relação ao sexo, índice bacilosκόpio, grau de incapacidade e estado reacional.

Variáveis	N	%
Sexo		
Masculino	07	50
Feminino	07	50
Índice bacilosκόpio		
Multibacilares	08	57
Paucibacilares	06	43
Teste de incapacidade		
Grau zero	05	36
Grau I/Grau II	09	64
Reação		
Sem	12	86
Tipo I/II	02	14
Total	14	100

A presença de incapacidade grau I ou II no momento do diagnóstico de hanseníase esteve associada à presença de DM, conforme demonstrado pelo resultado do teste qui-quadrado com correção de Yates de 5,75 com p -valor de 0,016, como observado na Figura 14.

Figura 14: Prevalência absoluta de incapacidade física ao diagnóstico entre os 14 casos hansenianos e diabéticos (H+DM) e entre os 64 casos não diabéticos (H), demonstrando diferença estatística após aplicação do teste qui-quadrado com correção de Yates.



7 DISCUSSÃO

O presente estudo avaliou a associação entre os casos incidentes de hanseníase em dois municípios localizados no *cluster* nº4 (Linhares e Sooretama, estado do Espírito Santo) e a presença de diabetes mellitus, comparando-se esses pacientes com contatos geneticamente predispostos ao desenvolvimento da micobacteriose e expostos aos bacilos por tempo prolongado (pais e filhos de pacientes multibacilares, maiores de sete anos de idade) do município de Linhares. Não foram selecionados controles do município de Sooretama porque não se considerou importante, pela proximidade geográfica.

Também, não se pode garantir que todos os indivíduos selecionados eram geneticamente predispostos ao desenvolvimento da micobacteriose, mesmo todos sendo parentes de primeiro grau, o que só poderia ser obtido se fossem selecionados gêmeos univitelinos ou se fosse realizada a pesquisa de susceptibilidade genética entre os controles. Entretanto, o tempo e os recursos disponíveis impossibilitariam estas duas opções, respectivamente. Apesar deste fato, esta imprecisão não comprometeu os resultados encontrados.

Outra falha na seleção dos controles foi a presunção de que todos os indivíduos selecionados, por serem parentes próximos de pacientes com hanseníase multibacilar, estivessem realmente expostos ao bacilo por tempo suficiente para se infectar. É possível que, durante a fase de doença não tratada, alguns destes controles não estivessem em contato prolongado com o doente, e por isso não adoeceram. Para minimizar este viés, poderíamos ter excluídos dos controles indivíduos que não residiam com os doentes antes do início do tratamento específico, mas acarretaria maior número de perdas e dificuldades na obtenção do total de controles.

Entre os casos, a relação entre os sexos foi de 1,6 homens para uma mulher, a idade média de 44 anos e três meses, a mediana de idade de 44 anos e a frequência de incapacidade física no diagnóstico de 32%. Em 2011, a relação entre os sexos nos dois municípios do estudo, Linhares e Sooretama, foi de 1,66 homens para uma mulher, compatível com os dados encontrados, mas a frequência de incapacidade física no início do tratamento foi um pouco menor, de 25% (Programa Estadual de Controle da Hanseníase. Secretaria da Saúde do Estado do Espírito Santo, 2013). Santos *et al.* (2008), em um estudo de 90 casos do município de Jaguaré, vizinho ao de Sooretama e também incluído no *cluster* nº 4, observaram a idade média de 43 anos, corroborando os dados encontrados em nosso estudo, mas a relação entre os sexos diferiu, de 0,95 homens para uma mulher.

Em relação à classificação das formas clínicas, a frequência encontrada de pacientes com a forma indeterminada foi de 6,4%, inferior ao encontrado nos dados da Secretaria Estadual de Saúde do estado do Espírito Santo em 2011, que foi de 26%. Por outro lado, a frequência das formas dimorfas foi superior, englobando 46% dos casos incluídos no estudo, contra apenas 25% em 2011, conforme divulgado oficialmente pelo Programa Estadual de Controle da Hanseníase (Secretaria da Saúde do Estado do Espírito Santo, 2013). Estas diferenças podem ser explicadas pela realização, neste estudo, do exame histopatológico, da baciloscopia de raspado intradérmico e do atendimento por médico dermatologista em todos os casos suspeitos, o que não é rotina obrigatória nos serviços que atendem pacientes com a doença, mas que possibilitaram maior acurácia no diagnóstico e na classificação das formas clínicas da hanseníase.

Por fim, estas diferenças na distribuição entre as formas clínicas, observadas nestes dois municípios em relação ao registrado no estado do Espírito Santo podem,

pelo menos parcialmente, dever-se ao fato dos mesmos estarem incluídos em um *cluster*, área com características epidemiológicas peculiares. Ratificando esta possibilidade, podemos citar o estudo de Hinrichsen *et al.* (2004), no município de Recife (PE), situada no *cluster* n°5, onde a forma indeterminada correspondeu a 9% dos casos e a forma dimorfa a 36%, e o estudo de Corrêa *et al.* (2012), no estado do Maranhão, *cluster* n°1, onde 3,6% dos casos eram hanseníase indeterminada e 30,6% foram considerados formas dimorfas, percentuais mais próximos do que os encontrados no presente estudo (respectivamente seis e 47%) do que para o estado do Espírito Santo em 2011 (respectivamente 26 e 25%).

Dos 78 pacientes estudados, 14 (17,9%) tiveram o diagnóstico de diabetes mellitus confirmados laboratorialmente, corroborando os estudos de Finlay-Jones e McComish (1972) que encontraram 17,6% de diabéticos entre 168 pacientes maiores de 15 anos, de Nigam *et al.* (1979) com 14,2% de diabéticos entre 120 casos avaliados, de Garg *et al.* (1990) com 13,95% dos 43 doentes apresentando teste de tolerância oral à glicose indicativo de diabetes e de Saraya *et al.* (2012) com 13,3% de coprevalência entre as enfermidades em 30 indivíduos estudados, contra nenhum caso de diabetes mellitus entre os 15 controles selecionados aleatoriamente. Entre os 78 controles do presente estudo, um caso apresentava diabetes mellitus, entre os controles selecionados, o que é inclusive inferior ao esperado para a população brasileira, de seis por cento (International Diabetes Federation, 2013).

Este foi o primeiro estudo em que foi demonstrada uma diferença estatisticamente significativa ($p=0,001$) da frequência da diabetes mellitus entre casos novos de hanseníase e entre controles, sendo neste estudo selecionados pais e os filhos de casos novos ou antigos (em tratamento ou já curados) com as formas multibacilares (contagiantes) da doença, ambos de uma mesma região, para este

grupo de comparação. Entretanto, a grande amplitude do intervalo de confiança sugere que o tamanho da amostra foi pequeno, indicando a necessidade de novos estudos para confirmar estes resultados.

Todavia, já foi demonstrado que a diabetes mellitus é fator de risco para a tuberculose, outra micobacteriose crônica e endêmica em países em desenvolvimento (Leung *et al.*, 2008; Faurholt-Jepsen *et al.*, 2011), e diversos estudos ajudam a explicar a vulnerabilidade imunológica à infecções em geral observada nos pacientes diabéticos descompensados, como inibição da fagocitose e desvio da imunidade celular ou TH1 para a humoral ou TH2 (Marhoffer *et al.*, 1992; Alexiewicz *et al.*, 1995; Foss *et al.*, 2007; Lecube *et al.*, 2011), sendo estas alterações favoráveis à evolução para o pólo virchowiano, disseminado da hanseníase (Ridley e Jopling, 1966; Yamamura *et al.*, 1991). Este contexto sugere que a diabetes mellitus seja mais um fator de risco para o desenvolvimento da hanseníase.

Entretanto, houve uma diferença significativa entre a média de idade entre os casos (44 anos e três meses) e os controles (33 anos), decorrente da dificuldade no recrutamento dos pais de pacientes multibacilares, muitos já com idade avançada ou mesmo falecidos, em contraposição à relativa facilidade da inclusão dos filhos, geralmente trazidos pelas esposas destes pacientes. Como o risco de estabelecimento da diabetes mellitus aumenta com a idade (International Diabetes Federation, 2013), a diferença na sua prevalência entre os casos e os controles do estudo pode ter sido superestimada devido esta diferença das médias de idade, apesar de o modelo de regressão logística utilizado ter demonstrado independência entre as variáveis estudadas.

Apesar de um estado inflamatório sistêmico observado no eritema nodoso hansênico poder justificar um estado hiperglicêmico, a reação hansênica só foi verificada em um caso diagnosticado com diabetes mellitus, não demonstrando a relação entre os dois processos.

A frequência de casos de hanseníase com baciloscopia positiva no raspado intradérmico foi maior entre os diabéticos (57%) do que entre os não diabéticos (39%), mas esta diferença não foi estatisticamente significativa. Os estudos anteriores sobre a associação das duas entidades nosológicas não descreveram o índice bacilosκόpico dos pacientes, não sendo possível a comparação desses resultados.

A frequência de 12,8% de reação tipo I e/ou II já no momento do diagnóstico foi um dado, não encontrado previamente na literatura, que demonstra a importância no reconhecimento destes quadros clínicos pelos profissionais de saúde, pois muitos destes estados reacionais são confundidos com quadros alérgicos ou infecciosos, acarretando atraso no diagnóstico e conseqüente aumento do risco de incapacidades e de transmissão da enfermidade.

Alterações neurológicas e oftalmológicas são frequentes na hanseníase (Maakaroum e Woods, 2006; Walker e Lockwood, 2007) e na diabetes mellitus (Zhang *et al.*, 2008; Won *et al.*, 2012; Yau *et AL.*, 2012; Olafsdottir *et al.*, 2013), e teoricamente a associação das duas afecções poderia aumentar o risco de incapacidades e deformidades, mas as alterações neurológicas e oftalmológicas nunca foram descritas nos estudos sobre a associação entre hanseníase e diabetes mellitus, ao contrário do presente estudo, demonstrando de forma inédita que a incapacidade física (incluindo os graus I e II) foi significativamente mais frequente entre os casos novos de hanseníase com diabetes mellitus do que entre casos novos

da infecção sem a endocrinopatia, o que torna a epidemia de diabetes mellitus em áreas hiperendêmicas para hanseníase um obstáculo na prevenção das sequelas destas doenças.

Deve-se considerar também que o uso da corticoterapia sistêmica prolongada é preconizada para controle dos estados reacionais em diversas situações, e ela por si só pode desencadear ou agravar a diabetes mellitus (Ministério da Saúde, 2010; Inzucchi, 2012; American Diabetes Association, 2013), sendo que os resultados deste estudo indicam uma maior atenção a este frequente efeito colateral.

Importante ressaltar os benefícios secundários desta pesquisa, ao diagnosticar novos casos de hanseníase e diabetes mellitus entres os indivíduos que aceitaram participar e se submeter ao exame dermatológico, de nervos periféricos e de sangue, sem prejuízos aos mesmos.

8 CONCLUSÕES

1. A diabetes mellitus foi estatisticamente mais freqüente entre indivíduos com hanseníase do que entre indivíduos semelhantes, do ponto de vista genético e epidemiológico, sem a infecção.
2. A presença de incapacidade física (agrupando os graus I e II) foi estatisticamente mais freqüente entre os casos novos de hanseníase com diabetes mellitus do que entre casos novos sem a endocrinopatia.
3. Os resultados das variáveis: sexo, idade e grau de incapacidade, entre os casos estudados de hanseníase, foram compatíveis com os dados clínicos e epidemiológicos disponíveis na literatura.
4. A freqüência encontrada de pacientes com a forma indeterminada foi inferior ao encontrado no estado do Espírito Santo em 2011, e a freqüência das formas dimorfas foi superior, englobando 46% dos casos incluídos no estudo.
5. A freqüência de estados reacionais, já no momento do diagnóstico da hanseníase foi de 12,8%.

9 PERSPECTIVAS

A partir dos resultados deste estudo, recomenda-se que:

- Todos os pacientes diagnosticados com hanseníase sejam submetidos a exames de triagem para diabetes mellitus (glicemia de jejum, hemoglobina glicosilada e glicemia pós-prandial) e orientados de como se prevenir da endocrinopatia, devido à alta prevalência identificada e as possíveis conseqüências da associação entre as duas entidades, especialmente neurológicas e oftalmológicas, no mesmo indivíduo.
- Todos os pacientes com diagnóstico de diabetes mellitus que residam em áreas hiperendêmicas para a hanseníase sejam submetidos à avaliação dermatológica e neurológica.
- Sejam realizados novos estudos para avaliar a associação de diabetes mellitus e hanseníase, inclusive em outras localidades.
- Sejam realizados estudos para avaliar o impacto da diabetes mellitus na resistência imunológica contra o desenvolvimento da hanseníase.

10 REFERÊNCIAS

Alexiewicz JM, Kumar D, Smogorzewski M, Klin M, Massry SG. Polymorphonuclear leukocytes in non-insulin-dependent diabetes mellitus: abnormalities in metabolism and function. *Ann Intern Med.* 1995; 123(12):919-24.

Alford PL, Lee DR, Binhazim AA, Hubbard GB, Matherne CM. Naturally acquired leprosy in two wild-born chimpanzees. *Lab Anim Sci.* 1996; 46:341-46.

American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes--2013. *Diabetes Care.* 2013;36 Suppl 1:S11-66.

DERMATOLOGY ATLAS. Disponível em:
<<http://www.atlasdermatologico.com.br/>>. Acesso em: 18 set. 13.

Azab ME, Mohamed NH, Salem SA, Safar EH, Bebars MA, Sabry NM, et al. Parasitic infections associated with malignancy and leprosy. *J Egypt Soc Parasitol.* 1992;22(1):59-70.

Bleharski JR, Li H, Meinken C, Graeber TG, Ochoa MT, Yamamura M et al. Use of genetic profiling in leprosy to discriminate clinical forms of the disease. *Science.* 2003; 301: 1527-30.

Balkrishnan S, Ramanujam K, Ramu G. Adrenocortical function tests in lepra reaction. *Indian J Med Res.* 1974; 62(8):1166-70.

Bharadwaj VP, Venkatesan K, Ramu G, Desikan KV. Glucose tolerance and serum free fatty acid levels in leprosy. *Indian J Med Res.* 1979; 69:567-70.

Corrêa RGCF, Aquino DMC, Caldas AJM, Amaral DKCR, França FS, Mesquita ERRBP. Aspectos epidemiológicos, clínicos e operacionais de portadores de hanseníase atendidos em um serviço de referência no estado do Maranhão. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2012; 45(1):89-94.

Cowley SA, Gschmeissner SE, Negesse Y, Curtis J, Turk JL. Major histocompatibility complex class II antigen expression in nerves in leprosy; an immunoelectronmicroscopical study. *Int J Lepr Other Mycobact Dis.* 1990; 58:560-5.

Croft RP, Richardus JH, Nicholls PG, Smith WC. Nerve function impairment in leprosy: design, methodology, and intake status of a prospective cohort study of 2664 new leprosy cases in Bangladesh (The Bangladesh Acute Nerve Damage Study). *Lepr Rev.* 1999;70:140-59.

Davey TF, Rees RJ. The nasal discharge in leprosy: clinical and bacteriological aspects. *Lepr Rev.* 1974; 45:121-34.

Dias JCR, Campos JADB. Diabetes mellitus: razão de prevalências nas diferentes regiões geográficas no Brasil, 2002 – 2007. *Cinc. saúde coletiva*. 2012; 17(1):239-44.

Diniz LM, Zandonade E, Dietze R, Pereira FEL, Ribeiro-Rodrigues R. Short report: Do intestinal nematodes increase the risk for multibacillary leprosy? *Am J Trop Med Hyg*. 2001;65(6):852–54.

Diniz LM, Magalhães EFL, Pereira FEL, Dietze R, Ribeiro-Rodrigues R. Presence of intestinal helminths decreases T helper type 1 responses in tuberculoid leprosy patients and may increase the risk for multi-bacillary leprosy. *Clin Exp Immunol*. 2010;161:142–50.

Duppre NC, Camacho LA, da Cunha SS, Struchiner CJ, Sales AM, Nery JA et al. Effectiveness of BCG vaccination among leprosy contacts: a cohort study. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2008; 102:631–38.

Durães SMB, Guedes LS, Cunha MD, Magnanini MMF, Oliveira MLWDR. Epidemiologic study of 107 cases of families with leprosy in Duque de Caxias, Rio de Janeiro, Brazil. *An Bras Dermatol*. 2010;85(3):339-45.

Dyck PJ, Davies JL, Clark VM, Litchy WJ, Dyck PJ, Klein CJ, Rizza RA, Pach JM, Klein R, Larson TS, Melton LJ 3rd, O'Brien PC. Modeling chronic glycemic exposure variables as correlates and predictors of microvascular complications of diabetes. *Diabetes Care*. 2006;29:2282–8.

Dyck PJ, Kratz KM, Karnes JL, Litchy WJ, Klein R, Pach JM, Wilson DM, O'Brien PC, Melton LJ 3rd, Service FJ. The prevalence by staged severity of various types of diabetic neuropathy, retinopathy, and nephropathy in a population-based cohort: the Rochester Diabetic Neuropathy Study. *Neurology*. 1993;43:817–24.

Faurholt-Jepsen D, Range N, PrayGod G, Jeremiah K, Faurholt-Jepsen M, Aabye MG, et al. Diabetes Is a Risk Factor for Pulmonary Tuberculosis: A Case-control study from Mwanza, Tanzania. *PLoS ONE*. 2011;6(8):e24215.

Finlay-Jones RA, McComish MJ. Prevalence of diabetes mellitus in aboriginal lepers. The Derby survey. *Med J Aust*. 1972; 2(3):135-37.

Fischer E, de Vlas S, Meima A, Habbema D, Richardus J. Different mechanisms for heterogeneity in leprosy susceptibility can explain disease clustering within households. *PLoS ONE*. 2010; 5:e14061.

Fisher-Hoch SP, Rentfro AR, Salinas JJ, Pérez A, Brown HS, Reininger BM, et al. Socioeconomic status and prevalence of obesity and diabetes in a Mexican American community, Cameron County, Texas, 2004-2007. *Prev Chronic Dis*. 2010;7(3):1-10.

Foss NT, Foss-Freitas MC, Ferreira MAN, Cardili RN, Barbosa CMC, Foss MC. Impaired cytokine production by peripheral blood mononuclear cells in type 1 diabetic patients. *Diabetes Metab*. 2007;33(6):439-43.

Garg R, Agrawal JK, Bajpai HS, Singh G, Srivastava PK. Glucose tolerance test in leprosy. *Indian J Lepr.* 1990; 62(1):50-4.

Giannini C, Dyck PJ. Ultrastructural morphometric abnormalities of sural nerve endoneurial microvessels in diabetes mellitus. *Ann Neurol.* 1994;36:408–15.

Goulart IMB, Souza DOB, Marques CR, Pimenta, VL, Gonçalves MA, Goulart LR. Risk and protective factors for leprosy development determined by epidemiological surveillance of household contacts. *Clin Vac Immunol.* 2008; 15: 101-05.

Gormus BJ, Wolf RH, Baskin GB, Ohkawa S, Gerone PJ, Walsh GP, et al. A second sootymangabeymonkey with naturally acquired leprosy: first reported possible monkey-to-monkey transmission. *Int J Lepr Other Mycobact Dis.* 1988; 56:61–65.

Hanseníase. Guia de vigilância epidemiológica / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância Epidemiológica. 7th Ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2010. Cap. 7, p. 419-46.

Hinrichsen SL, Pinheiro MRS, Jucá, MB, Rolim H, Danda GJN, Danda DMR. Aspectos epidemiológicos da hanseníase na cidade de Recife, PE em 2002. *An Bras Dermatol.* 2004; 79(4): 413-21.

Hubbard GB, Lee DR, Eichberg JW. Diseases and pathology of chimpanzees at the southwest foundation for biomedical research. *Am J Primatol.* 1991; 24: 273–82.

Hubbard GB, Lee DR, Eichberg JW, Gormus BJ, Xu K, Meyers WM. Spontaneous leprosy in a chimpanzee (*Pan troglodytes*). *Vet Pathol.* 1991;28: 546–48.

International Diabetes Federation. Disponível em: <http://www.idf.org>. Acesso em: 06 mar. 2013.

Inzucchi SE. Diagnosis of Diabetes. *N Engl J Med.* 2012; 367:542-50.

Job CK, Jayakumar J, Kearney M, Gillis TP. Transmission of leprosy: a study of skin and nasal secretions of household contacts of leprosy patients using PCR. *Am J Trop Med Hyg.* 2008; 78:518–21.

Kerr-Pontes LRS, Barreto ML, Evangelista CMN, Rodrigues LC, Heukelbach J, Feldmeier H. Socioeconomic, environmental, and behavioural risk factors for leprosy in North-east Brazil: results of a case–control study. *Int J Epidemiol.* 2006;35:994–1000.

Khanolkar-Young S, Rayment N, Brickell PM, Katz DR, Vinayakumar S, Colston MJ, Lockwood DN. Tumour necrosis factor-alpha (TNF-alpha) synthesis is associated with the skin and peripheral nerve pathology of leprosy

reversal reactions. *Clin Exp Immunol.* 1995;99: 196–202.

Ko MJ, Kim MK. The relationship between high blood glucose and socio-economic position in childhood and adulthood in Korea: findings from the Korean National Health and Nutrition Examination, 2007–09. *Int J Epidemiol.* 2012; 41:733–42.

Lecube A, Pachón G, Petriz J, Hernández C, Simó R. Phagocytic Activity Is Impaired in Type 2 Diabetes Mellitus and Increases after Metabolic Improvement. *PLoS ONE.* 2011;6(8):e23366.

Leininger JR, Donham KJ, Meyers WM. Leprosy in a chimpanzee. Postmortem lesions. *Int J Lepr Other Mycobact Dis.* 1980; 48: 414–21.

Leininger JR, Donham KJ, Rubino MJ. Leprosy in a chimpanzee. Morphology of the skin lesions and characterization of the organism. *Vet Pathol.* 1978; 15: 339–46.

Leung CC, Lam TH, Chan WM, Yew WW, Ho KS, Leung GM, et al. Diabetic control and risk of tuberculosis: a cohort study. *Am J Epidemiol.* 2008; 167(12):1486-94.

Maakaroum MJ, Woods WJ. Manifestações oftalmológicas. In: Talhari S, Garrido Neves R, Penna GO, Van-Del-Rey-de-Oliveira ML. Editors. *Hanseníase.* 4° Ed. Manaus; 2006. p.87-94.

Mahajan PM, Jogaikar DG, Mehta JM. A study of pure neuritic leprosy: clinical experience. *Indian J Lepr.* 1996; 68:137–41.

Malerbi DA, Franco LJ. Multicenter study of the prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in the urban Brazilian population aged 30-69 Yr. *Diabetes Care.* 1992; 15(11):1509-16.

Manandhar R, LeMaster JW, Roche PW. Risk factors for erythema nodosum leprosum. *Int J Lepr Other Mycobact Dis.* 1999;67:270 -8.

Marhoffer W, Stein M, Maeser E, Federlin K. Impairment of polymorphonuclear leukocyte function and metabolic control of diabetes. *Diabetes Care.* 1992; 15(2):256-60.

Massone C, MD, Nunzi E, Ribeiro-Rodrigues R, Talhari C, Talhari S, Schettini APM, et al. T Regulatory Cells and Plasmacytoid Dendritic Cells in Hansen Disease: A New Insight Into Pathogenesis? *Am J Dermatopathol.* 2010; 32:251–56.

McDougall AC, Rees RJ, Weddell AG, Kanan MW. The histopathology of lepromatous leprosy in the nose. *J Pathol.* 1975; 115:215–26.

Meyers WM, Walsh GP, Brown HL, Binford CH, Imes GD Jr, Hadfield TL et al. Leprosy in a mangabey monkey – naturally acquired infection. *Int J Lepr Other Mycobact Dis.* 1985; 53:1–14.

Meyers WM, Gormus BJ, Walsh GP, Baskin GB, Hubbard GB. Naturally acquired and experimental leprosy in nonhuman primates. *Am J Trop Med Hyg.* 1991; 44: 24–27.

Mira MT, Alcais A, Nguyen VT, Moraes MO, Di Flumeri C, Vu HT et al. Susceptibility to leprosy is associated with PARK2 and PACRG. *Nature* 2004; 427: 636–40.

Modlin RL, Kato H, Mehra V, Nelson EE, Fan XD, Rea TH, et al. Genetically restricted suppressor T-cell clones derived from lepromatous leprosy lesions. *Nature.* 1986; 322(6078):459-61.

Modlin RL, Mehra V, Wong L, Fujimiya Y, Chang WC, Horwitz DA, et al. Suppressor T lymphocytes from lepromatous leprosy skin lesions. *J Immunol.* 1986; 137(9):2831-4.

Moet FJ, Pahan D, Schuring RP, Oskam L, Richardus JH. Physical Distance, Genetic Relationship, Age, and Leprosy Classification Are Independent Risk Factors for Leprosy in Contacts of Patients with Leprosy. *J Infect Dis.* 2006; 193:346–53.

Nigam P, Dayal SG, Srivastava P, Joshi LD, Goyal BM, Dutt B, et al. Diabetic status in leprosy. *Hansenol Int.* 1979;4(1):7-14.

Olafsdottir E, Andersson DK, Dedorsson I, Stefánsson E. The prevalence of retinopathy in subjects with and without type 2 diabetes mellitus. *Acta Ophthalmol.* 2013.

Ottenhoff TH, Elferink DG, Klatser PR, de Vries RR. Cloned suppressor T cells from a lepromatous leprosy patient suppress *Mycobacterium leprae* reactive helper T cells. *Nature.* 1986; 322(6078):462-4.

Penna MLF, Penna GO. Leprosy frequency in the world, 1999-2010. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 2012; 107(Suppl.I):3-12.

Penna ML, Wand-Del-Rey-de-Oliveira ML, Penna G. Spatial distribution of leprosy in the Amazon region of Brazil. *Emerg Infect Dis.* 2009;15(4):650-2.

Piris A, Lobo AZ, Moschella SL. Global dermatopathology: Hansen's disease--current concepts and challenges. *J Cutan Pathol.* 2010; 37 Suppl 1:125-36.

Prasad KV, Ali PM. Incubation period of leprosy. *Indian J Med Res.* 1967; 55(1):29-42.

Programa Estadual de Controle da Hanseníase. Secretaria da Saúde do Estado do Espírito Santo. Disponível em: <http://www.saude.es.gov.br/default.asp?pagina=17440>>. Acesso em 22 jan. 2013.

Ramu G, Nagarajam V. Biochemical investigation in leprosy. *Jour Ind Med Asso.* 1962; 37:459.

Report of Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care.*1997; 20:1183-97.

Report of the International Leprosy Association Technical Forum. Paris, France, 22–28 February 2002. *Int J Lepr Other Mycobact Dis.* 2002; 70:S1–S62.

Ridley DS, Jopling WH. Classification of leprosy according to immunity. *Int J Lepr.* 1966;34:255-73.

Ridley DS, Radia KB. The histological course of reactions in borderline leprosy and their outcome. *Int J Lepr Other Mycobact Dis.* 1981;49:383.

Roglic G, Unwin N, Bennett PH, Mathers C, Tuomilehto J, Satyajit NAG, et al. The burden of mortality attributable to diabetes. Realistic estimates for the year 2000. *Diabetes Care.* 2005; 28(9):2130–35.

Sacerdote C, Ricceri F, Rolandsson O, Baldi I, Maria-Dolores C, Feskens E et al. Lower educational level is a predictor of incident type 2 diabetes in European countries: The EPIC-InterAct study. *Int J Epidemiol.* 2012; 41:1162–73.

Saikawa K. The effect of rapid socio-economic development on the frequency of leprosy in a population. *Lepr Rev* 1981; 52 (Suppl 1):167–75.

Sales AM, Ponce de Leon A, Duppre NC, Hacker MA, Nery JAC, Sarno EN et al. Leprosy among Patient Contacts: A Multilevel Study of Risk Factors. *PLoS Negl Trop Dis*. 2011;5(3):e1013.

Santos AR, Suffys PN, Vanderborcht PR, Moraes MO, Vieira LM, Cabello PH et al. Role of tumor necrosis factor-alpha and interleukin-10 promoter gene polymorphisms in leprosy. *J Infect Dis*. 2002; 186:1687–91.

Santos, AS, Castro DS, Falqueto A. Fatores de risco para transmissão da hanseníase. *Rev Bras Enferm*. 2008; 61:738-43.

Saraya MA, Al-Fadhli MA, Qasem JA. Diabetic status of patients with leprosy in Kuwait. *J Infect Public Health*. 2012;5(5):360-5.

Sarno EN, Grau GE, Vieira LM, Nery JA. Serum levels of tumour necrosis factor-alpha and interleukin-1 beta during leprosy reactional states. *Clin Exp Immunol*. 1991;84:103-8.

Schon T, Hernandez-Pando R, Baquera-Heredia J, Negesse Y, Becerril-Villanueva LE, Eon-Contreras JC, Sundqvist T, Britton S. Nitrotyrosine localization to dermal nerves in borderline leprosy. *Br J Dermatol*. 2004;150:570–4.

Scollard DM. Endothelial cells and the pathogenesis of lepromatous neuritis: insights from the armadillo model. *Microbes Infect.* 2000;2:1835–43.

Scollard DM, McCormick G, Allen J. Localization of *Mycobacterium leprae* to endothelial cells of epineural and perineural blood vessels and lymphatics. *Am J Pathol.* 1999;154: 1611–20.

Singh M, Kaur S, Kumar B, Kaur I, Sharma VK. The associated diseases with leprosy. *Indian J Lepr.* 1987;59(3):315-21.

Steinhoff U, Wand-Wurttenberger A, Bremerich A, Kaufmann SHE. *Mycobacterium leprae* renders Schwann cells and mononuclear phagocytes susceptible or resistant to killer cells. *Infect Immun.* 1991; 59: 684–8.

Suzuki K, Usono T, Fujisawa M, Tanigawa K, Idani G, Ishii N. Infection during infancy and long incubation period of leprosy suggested in a case of a chimpanzee used for medical research. *J Clin Microbiol.* 2010;48: 3432–4.

Swift TR. Peripheral nerve involvement in leprosy: quantitative histologic aspects. *Acta Neuropathol (Berl).* 1974;29: 1–8.

Truman R. Leprosy in wild armadillos. *Lepr Rev.* 2005; 76:198–208.

Truman RW, Singh P, Sharma R, Busso P, Rougemont J, Paniz-Mondolfi A et al. Probable zoonotic leprosy in the southern United States. *N Engl J Med.* 2011; 364: 1626–33.

Tyagi SP, Sehgal VN. Glucose tolerance in leprosy. *Clinician*. 1971 35:431-32.

Van Brakel WH, Khawas IB. Silent neuropathy in leprosy: an epidemiological description. *Lepr Rev*. 1994; 65:350-60.

Van Brakel WH, Khawas IB, Lucas SB. Reactions in leprosy: an epidemiological study of 386 patients in West Nepal. *Lepr Rev*. 1994;65:190-203.

Van Brakel WH, Nicholls P, Wilder-Smith E et al. Comparing diagnostic tests of neuropathy in leprosy in the INFIR cohort study. 17th Int. Leprosy Congress, Hyderabad, India, 2008, abstract O55.

Varkevisser CM, Lever P, Alubo O, Burathoki K, Idawani C, Moreira TM, et al. Gender and leprosy: case studies in Indonesia, Nigeria, Nepal and Brazil. *Lepr Rev*. 2009; 80:65–76.

Walker SL, Lockwood DN. Leprosy. *Clin Dermatol*. 2007;25(2):165-72.

Walsh GP, Meyers WM, Binford CH, Gerone PJ, Wolf RH, Leininger JR. Leprosy – a zoonosis. *Lepr Rev*. 1981; 52 (Suppl 1):77–83.

Wild SB; Roglic G, Green A, Sicree R, King H. Global prevalence of diabetes - estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care*. 2004; 27(5):1047–53.

Wild SH, McKight JA, McConnachie A, Lindsay RS. Socioeconomic status and diabetes-related hospital admissions: a cross-sectional study of people with diagnosed diabetes. *J Epidemiol Community Health*. 2010; 64:1022-4.

Won JC, Kwon HS, Kim CH, Lee JH, Park TS, Ko KS, et al. Prevalence and clinical characteristics of diabetic peripheral neuropathy in hospital patients with Type 2 diabetes in Korea. *Diabet Med*. 2012; 29(9):e290-6.

World Health Organisation. Chemotherapy of leprosy for control programmes. Tech Rep Ser. Geneva7 WHO; 1982. p. 675.

World Health Organization. Expert Committee on Leprosy. 7th report 1998: 1–13.

World Health Organization. Global leprosy situation, 2012. *Wkly Epidemiol Rec*. 2012;87(34):317-28.

Yach D, Stuckler D, Brownell, KD. Epidemiologic and economic consequences of the global epidemics of obesity and diabetes. *Nature Med*. 2006; 12(1):62-66.

Yamamura M, Uyemura K, Deans RJ, Weinberg K, Rea TH, Bloom BR, et al. Defining protective responses to pathogens: cytokine profiles ins leprosy lesions. *Science*. 1991;254:277-9.

Yau JW, Rogers SL, Kawasaki R, Lamoureux EL, Kowalski JW, Bek T, et al. Global prevalence and major risk factors of diabetic retinopathy. *Diabetes Care*. 2012;35:556–64.

Zhang X, Saaddine JB, Chou CF, Cotch MF, Cheng YJ, Geiss LS, et al. Prevalence of diabetic retinopathy in the United States, 2005-2008. *JAMA*. 2010;304:649–56.

Zimmet P, Alberti KGMM, Shaw J. Global and societal implications of the diabetes epidemic. *Nature*. 2001; 414(13):782-7.

APÊNDICE A

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Instituição: Núcleo de Doença Infecciosas da Universidade Federal do Espírito Santo.

Título do Projeto: Estudo da associação entre a ocorrência da hanseníase e helmintíase intestinal, anemia e diabetes mellitus em população hiperendêmica.

Responsável: Leonardo Mello Ferreira.

Nome do paciente

Eu estou sendo convidado a participar de um estudo que reúne pessoas que foram diagnosticadas com hanseníase ou que são parentes que residiram com os mesmos.

Informações sobre o estudo: A hanseníase é uma doença que tem tratamento e cura. Este estudo tem o objetivo de conhecer as características dos pacientes diagnosticados no município de Linhares, e avaliar se esses pacientes e seus parentes que residiram com os mesmos apresentam outras doenças como helmintíases (verminoses) intestinais, anemias e diabetes mellitus. Para tanto, o estudo submeterá os pacientes aos procedimentos de biópsia e baciloscopias de pele, teste intradérmico de Mitsuda, exames de sangue e de fezes realizados por médicos e profissionais de saúde experientes. Os parentes de pacientes que residiram com os mesmos por pelo menos 3 anos também serão submetidos à exame de sangue e fezes.

Benefícios oferecidos para quem participa: diagnóstico de possíveis doenças associadas à hanseníase, com tratamento gratuito pelo sistema único de saúde; avaliação clínica e laboratorial completa da doença.

Riscos potenciais: A biópsia de pele é um procedimento simples e rápido, realizado em ambulatório, mas poderá deixar pequena cicatriz. A coleta de sangue e fezes não acarreta riscos ou seqüelas.

Garantias oferecidas: o cumprimento do que foi informado acima; gratuidade de todos os procedimentos; sigilo da identidade do participante do estudo, mesmo caso publicação e divulgação ; a liberdade de se recusar a participar ou retirar seu consentimento, em qualquer fase da pesquisa, sem penalização alguma e sem prejuízo ao seu cuidado; Serão oferecidos vale-transportes para a locomoção até o local de atendimento.

Maiores informações: entrar em contato com Dr. Leonardo Mello Ferreira, no telefone **27 3372- 2132/2182**, no Núcleo de Atenção e Promoção da Saúde (NAPS)-Programa de Controle da Hanseníase, de segunda à sexta-feira, no horário de 07:00 às 09:00 horas.

Declaro que estou ciente e de acordo com todas as informações contidas neste Termo de Consentimento e após ter obtido as respostas às minhas perguntas, decidi participar deste estudo. Estou também ciente que poderei fazer quantas perguntas desejar durante o estudo e que receberei uma cópia deste Termo.

Assinatura:

Paciente ou, caso menor de 18 anos, pais ou responsável

CI.....anos, em pleno gozo de minhas faculdades mentais, concordo em participar do projeto.

Local:....., **data:**

Caso você tenha dificuldade em entrar em contato com o pesquisador responsável, comunique o fato à Comissão de Ética em Pesquisa do pelo telefone 33357211 ou pelo e-mail cep@ccs.ufes.br.

APÊNDICE B

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Instituição: Núcleo de Doença Infecciosas da Universidade Federal do Espírito Santo.

Título do Projeto: Estudo da associação entre a ocorrência da hanseníase e helmintíase intestinal, anemia e diabetes mellitus em população hiperendêmica

Responsável: Leonardo Mello Ferreira.

Nome do paciente

Eu estou sendo convidado a participar de um estudo que reúne pessoas que foram diagnosticadas com hanseníase ou que são parentes que residiram com os mesmos.

Informações sobre o estudo: A hanseníase é uma doença que tem tratamento e cura. Este estudo tem o objetivo de conhecer as características dos pacientes diagnosticados no município de Sooretama, e avaliar se esses pacientes e seus parentes que residiram com os mesmos apresentam outras doenças como helmintíases (verminoses) intestinais, anemias e diabetes mellitus. Para tanto, o estudo submeterá os pacientes aos procedimentos de biópsia e baciloscopias de pele, teste intradérmico de Mitsuda, exames de sangue e de fezes realizados por médicos e profissionais de saúde experientes. Os parentes de pacientes que residiram com os mesmos por pelo menos 3 anos também serão submetidos à exame de sangue e fezes.

Benefícios oferecidos para quem participa: diagnóstico de possíveis doenças associadas à hanseníase, com tratamento gratuito pelo sistema único de saúde; avaliação clínica e laboratorial completa da doença.

Riscos potenciais: A biópsia de pele é um procedimento simples e rápido, realizado em ambulatório, mas poderá deixar pequena cicatriz. A coleta de sangue e fezes não acarreta riscos ou seqüelas.

Garantias oferecidas: o cumprimento do que foi informado acima; gratuidade de todos os procedimentos; sigilo da identidade do participante do estudo, mesmo caso publicação e divulgação ; a liberdade de se recusar a participar ou retirar seu consentimento, em qualquer fase da pesquisa, sem penalização alguma e sem prejuízo ao seu cuidado;

Serão oferecidos vale-transportes para a locomoção até o local de atendimento.

Maiores informações: entrar em contato com Dr. Leonardo Mello Ferreira, no telefone **27 32641908**, no Centro de Medicina Cutânea, Centro, Linhares, de segunda à sexta-feira, no horário de 09:00 às 19:00 horas ou no Núcleo de Atenção e Promoção da Saúde (NAPS)- Programa de Controle da Hanseníase de Sooretama, à quarta-feiras, no horário de 13:00 às 14:00 horas.

Declaro que estou ciente e de acordo com todas as informações contidas neste Termo de Consentimento e após ter obtido as respostas às minhas perguntas, decidi participar deste estudo. Estou também ciente que poderei fazer quantas perguntas desejar durante o estudo e que receberei uma cópia deste Termo.

Assinatura:

Paciente ou, caso menor de 18 anos, pais ou responsável

CI.....anos, em pleno gozo de minhas faculdades mentais, concordo em participar do projeto.

Local:....., **data:**

Caso você tenha dificuldade em entrar em contato com o pesquisador responsável, comunique o fato à Comissão de Ética em Pesquisa do pelo telefone 33357211 ou pelo e-mail cep@ccs.ufes.br.

APÊNDICE C

TERMO DE ASSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Instituição: Núcleo de Doença Infecciosas da Universidade Federal do Espírito Santo.

Título do Projeto: Estudo da associação entre a ocorrência da hanseníase e helmintíase intestinal, anemia e diabetes mellitus em população hiperendêmica

Responsável: Leonardo Mello Ferreira.

Nome do paciente

Eu estou sendo convidado a participar de um estudo que reúne pessoas que foram diagnosticadas com hanseníase ou que são parentes que residiram com os mesmos.

Informações sobre o estudo: A hanseníase é uma doença que tem tratamento e cura. Este estudo tem o objetivo de conhecer melhor os pacientes no município de Linhares, e avaliar se esses pacientes e seus parentes que residiram com os mesmos apresentam outras doenças como verminoses, anemias e diabetes. Para tanto, o estudo realizará exames na pele, sangue e fezes realizados por médicos e profissionais de saúde experientes. Os parentes de pacientes que residiram com os mesmos por pelo menos 3 anos também farão exames de sangue e fezes.

Benefícios oferecidos para quem participa: Tratamento gratuito pelo sistema único de saúde das doenças que forem detectadas nos indivíduos estudados, com atendimento médico completo.

Riscos potenciais: O exame da pele por biópsia é um procedimento simples e rápido, realizado na unidade de saúde, mas poderá deixar pequena marca na pele. A coleta de sangue e fezes não acarreta riscos ou seqüelas.

Garantias oferecidas: o cumprimento do que foi informado acima; gratuidade de todos os procedimentos; sigilo da identidade do participante do estudo, mesmo caso publicação e divulgação ; a liberdade de se recusar a participar ou retirar seu consentimento, em qualquer fase da pesquisa, sem penalização alguma e sem prejuízo ao seu cuidado;

Serão oferecidos vale-transportes para a locomoção até o local de atendimento.

Maiores informações: entrar em contato com Dr. Leonardo Mello Ferreira, no telefone **27 3372- 2132/2182**, no Núcleo de Atenção e Promoção da Saúde (NAPS)-Programa de Controle da Hanseníase, de segunda à sexta-feira, no horário de 07:00 às 09:00 horas.

Declaro que estou ciente e de acordo com todas as informações contidas neste Termo de Consentimento e após ter obtido as respostas às minhas perguntas, decidi participar deste estudo. Estou também ciente que poderei fazer quantas perguntas desejar durante o estudo e que receberei uma cópia deste Termo.

Assinatura:

Paciente menor de 18 anos

CI.....anos, em pleno gozo de minhas faculdades mentais, concordo em participar do projeto.

Local:....., **data:**

Caso você tenha dificuldade em entrar em contato com o pesquisador responsável, comunique o fato à Comissão de Ética em Pesquisa do pelo telefone 33357211 ou pelo e-mail cep@ccs.ufes.br.

APÊNDICE D

TERMO DE ASSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Instituição: Núcleo de Doença Infecciosas da Universidade Federal do Espírito Santo.

Título do Projeto: Estudo da associação entre a ocorrência da hanseníase e helmintíase intestinal, anemia e diabetes mellitus em população hiperendêmica

Responsável: Leonardo Mello Ferreira.

Nome do paciente

Eu estou sendo convidado a participar de um estudo que reúne pessoas que foram diagnosticadas com hanseníase ou que são parentes que residiram com os mesmos.

Informações sobre o estudo: A hanseníase é uma doença que tem tratamento e cura. Este estudo tem o objetivo de conhecer melhor os pacientes no município de Sooretama, e avaliar se esses pacientes e seus parentes que residiram com os mesmos apresentam outras doenças como verminoses, anemias e diabetes. Para tanto, o estudo realizará exames na pele, sangue e fezes realizados por médicos e profissionais de saúde experientes. Os parentes de pacientes que residiram com os mesmos por pelo menos 3 anos também farão exames de sangue e fezes.

Benefícios oferecidos para quem participa: Tratamento gratuito pelo sistema único de saúde das doenças que forem detectadas nos indivíduos estudados, com atendimento médico completo.

Riscos potenciais: O exame da pele por biópsia é um procedimento simples e rápido, realizado na unidade de saúde, mas poderá deixar pequena marca na pele. A coleta de sangue e fezes não acarreta riscos ou seqüelas.

Garantias oferecidas: o cumprimento do que foi informado acima; gratuidade de todos os procedimentos; sigilo da identidade do participante do estudo, mesmo caso publicação e divulgação ; a liberdade de se recusar a participar ou retirar seu consentimento, em qualquer fase da pesquisa, sem penalização alguma e sem prejuízo ao seu cuidado;

Serão oferecidos vale-transportes para a locomoção até o local de atendimento.

Maiores informações: entrar em contato com Dr. Leonardo Mello Ferreira, no telefone **27 32641908**, no Centro de Medicina Cutânea, Centro, Linhares, de segunda à sexta-feira, no horário de 09:00 às 19:00 horas ou no Núcleo de Atenção e Promoção da Saúde (NAPS)-Programa de Controle da Hanseníase de Sooretama, à quarta-feiras, no horário de 13:00 às 14:00 horas.

Declaro que estou ciente e de acordo com todas as informações contidas neste Termo de Consentimento e após ter obtido as respostas às minhas perguntas, decidi participar deste estudo. Estou também ciente que poderei fazer quantas perguntas desejar durante o estudo e que receberei uma cópia deste Termo.

Assinatura:

Paciente menor de 18 anos

CI.....anos, em pleno gozo de minhas faculdades mentais, concordo em participar do projeto.

Local:....., **data:**

Caso você tenha dificuldade em entrar em contato com o pesquisador responsável, comunique o fato à Comissão de Ética em Pesquisa do pelo telefone 33357211 ou pelo e-mail cep@ccs.ufes.br.

APÊNDICE E

Ficha de avaliação clínico/laboratorial dos casos/controles do Projeto de Pesquisa “Estudo da associação entre a ocorrência da hanseníase e helmintíase intestinal, anemia e diabetes mellitus em população hiperendêmica”.

Universidade Federal do Espírito Santo (UFES) - Núcleo de Doenças Infeciosas (NDI)/ Secretaria Municipal de Saúde de Linhares, Espírito Santo- Núcleo de Atenção e Promoção da Saúde (NAPS): Programa de Controle da Hanseníase.

Médico responsável pela pesquisa: Leonardo Mello Ferreira CRM 8210.

- Município: _____ UF: _____
- Data de nascimento: -- / -- / ----
- Sexo: M () F ()
- Gestante: Sim (1º trimestre ---- 2º trimestre ---- 3º trimestre ---- Ignorado ----) Não ()
- Cicatriz de BCG presente: Sim Não
- Exame parasitológico de fezes (-- / -- / --) :
Ascaris lumbricoides () *Enterobius vermiculares* () *Necator americanus* ()
Ancylostoma duodenale () *Strongyloides stercoralis* () *Trichuris trichiura* ()
Schistosoma mansoni () *Taenia saginata* () *Taenia solium* ()
Hymenolepis nana ()
- Exames de sangue (-- / -- / --) :
 Contagem de hemácias: _____ Concentração de hemoglobina: _____
 Hematócrito: _____ Volume corpuscular médio (VCM): _____ Hemoglobina corpuscular média (HCM): _____
 Concentração de hemoglobina corpuscular média (CHCM): _____ Índice de Anisocitose (RDW): _____
 Contagem de leucócitos: _____
 Contagem de plaquetas: _____ Ferritina sérica: _____ Capacidade total de ligação do ferro: _____
 Glicemia de jejum: _____ Hemoglobina glicada: _____ Glicemia pós-prandial: _____
- Se caso novo:
 Classificação operacional: PB MB Grau de incapacidade: 0 1 2
 Índice baciloscópico (escala logarítima de Ridley): _____ Mitsuda: Positivo ----- mm Negativo ----- mm
 Histopatologia: MHI MHT MHD MHV
 Forma clínica: MHI MHT MHDT MHDD MHDV MHV
- Se contato:
 Parentesco: _____
 Tempo de residência com o doente: _____
 Data: _____ Local: _____

Assinatura e carimbo do médico assistente

ANEXO B

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESPIRITO SANTO
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA DO
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE**

Vitória-ES, 16 de dezembro de 2011.

De: Prof. Dr. Adauto Emmerich Oliveira
Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa do Centro de Ciências da Saúde

Para: Prof. (a) Rodrigo Ribeiro Rodrigues
Pesquisador (a) Responsável pelo Projeto de Pesquisa intitulado **“Estudo da Associação entre a ocorrência de Hanseníase e Helmintíase Intestinal, Anemia e Diabetes Mellitus em População Hiperendêmica.”**

Senhor (a) Pesquisador (a),

Informamos a Vossa Senhoria, que o Comitê de Ética em Pesquisa do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Espírito Santo, após analisar o Projeto de Pesquisa nº. 261/11 intitulado **“Estudo da Associação entre a ocorrência de Hanseníase e Helmintíase Intestinal, Anemia e Diabetes Mellitus em População Hiperendêmica.”** e o **Termo de Consentimento Livre e Esclarecido**, cumprindo os procedimentos internos desta Instituição, bem como as exigências das Resoluções 196 de 10.10.96, 251 de 07.08.97 e 292 de 08.07.99, **APROVOU** o referido projeto, em Reunião Ordinária realizada em 14 de dezembro de 2011.

Lembramos que, cabe ao pesquisador responsável elaborar e apresentar os relatórios parciais e finais de acordo com a resolução do Conselho Nacional de Saúde nº 196 de 10/10/96, inciso IX.2. letra “c”.

Atenciosamente,

Adauto Emmerich Oliveira
Coordenador do
Comitê de Ética em Pesquisa
CEP/UFES