

Fatores associados ao adoecimento por hanseníase em contatos: revisão sistemática e metanálise

Factors associated with the development of leprosy in contacts: a systematic review and meta-analysis

Eyleen Nabyla Alvarenga Niitsuma^{III} , Isabela de Caux Bueno^{II} , Elis Oliveira Arantes^I , Ana Paula Mendes Carvalho^{III} , Gesner Francisco Xavier Junior^{IV} , Gabriel da Rocha Fernandes^V , Francisco Carlos Félix Lana^{VI} 

RESUMO: *Objetivo:* Investigar os fatores de risco associados ao adoecimento por hanseníase em contatos de casos da doença. *Métodos:* Realizou-se uma revisão sistemática e metanálise com busca nas bases de dados: *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online* (MEDLINE), Embase, Cochrane Library, *Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature* (CINAHL), Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), Scopus e *Web of Science* até setembro de 2019. A seleção, a análise e a avaliação da qualidade dos estudos foram realizadas por quatro revisores. Utilizou-se modelo de efeitos aleatórios para calcular o risco relativo agrupado (RR) e intervalos de confiança de 95% (IC95%) quando na presença de heterogeneidade superior a 50%. *Resultados:* A busca resultou em 2.148 referências e foram incluídos 24 estudos. Estes, em sua maioria, foram realizados no Brasil e na Índia, com delineamento coorte, e incluíram contatos domiciliares, peridomiciliares e sociais. Mostraram-se associados ao adoecimento por hanseníase em contatos: o analfabetismo (RR = 1,48; IC95% 1,22 – 1,79), a convivência intradomiciliar (RR = 2,41; IC95% 1,87 – 3,10) com caso de hanseníase apresentando alta carga bacilar (RR = 2,40; IC95% 1,69 – 3,41), a soropositividade ao antígeno PGL-1 (glicolípido fenólico-1) do *Mycobacterium leprae* (RR = 3,54; IC95% 2,21 – 5,67), presença do bacilo na corrente sanguínea (RR = 10,61; IC95% 4,74 – 23,77) e reação de Mitsuda negativa (RR = 2,68; IC95% 1,76 – 4,07). A imunização com bacilo Calmette-Guérin (BCG) teve efeito protetor contra o adoecimento (RR = 0,52; IC95% 0,34 – 0,78). *Conclusão:* O adoecimento por hanseníase em contatos perpassa pela determinação social, pela susceptibilidade individual e por fragilidades no acesso às ações de controle da doença; contudo, fatores de risco modificáveis são os principais determinantes do adoecimento nessa população.

Palavras-chave: Hanseníase. Fatores de risco. Determinantes sociais da saúde. Monitoramento epidemiológico. Revisão sistemática. Metanálise.

^IInstituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Norte de Minas Gerais – Almenara (MG), Brasil.

^{II}Programa de Pós-graduação em Enfermagem, Universidade Federal de Minas Gerais – Belo Horizonte (MG), Brasil.

^{III}Diretoria de Vigilância de Condições Crônicas, Secretaria de Estado de Saúde de Minas Gerais – Belo Horizonte (MG), Brasil.

^{IV}Biblioteca José Baeta Vianna, Universidade Federal de Minas Gerais – Belo Horizonte (MG), Brasil.

^VInstituto René Rachou, Fundação Oswaldo Cruz – Belo Horizonte (MG), Brasil.

^{VI}Departamento de Enfermagem Materno Infantil e Saúde Pública, Universidade Federal de Minas Gerais – Belo Horizonte (MG), Brasil.

Autora correspondente: Eyleen Nabyla Alvarenga Niitsuma. Instituto Federal de Educação Ciência e Tecnologia do Norte de Minas Gerais. Rodovia BR 367, km 111, CEP: 39900-000, Almenara, MG, Brasil. E-mail: eyleen.alvarenga@gmail.com

Conflito de interesses: nada a declarar – **Fonte de financiamento:** Secretaria de Vigilância em Saúde do Ministério da Saúde (SVS/MS) – Edital 197/2012.

ABSTRACT: *Objective:* To investigate the risk factors associated with leprosy in contacts of patients. *Method:* We carried out a systematic review and meta-analysis by searching the databases MEDLINE, Embase, Cochrane Library, CINAHL, LILACS, Scopus, and Web of Science until September 2019. Four reviewers carried out the selection, analysis, and evaluation of quality of studies. The random effects model was used to calculate the pooled relative risk (RR) and 95% confidence intervals (95% CI) when heterogeneity was greater than 50%. *Results:* The search resulted in 2,148 references and included 24 reports. Most of the studies had been conducted in Brazil and India, had a cohort design and included household, neighbors, and social contacts. The risk factors associated with illness due to leprosy in contacts were: illiteracy (RR = 1,48; 95%CI 1,22 – 1,79), living in the same house (RR = 2,41; 95%CI 1,87 – 3,10) of a case of leprosy with high bacillary load (RR = 2.40; 95%CI 1.69 – 3.41), seropositivity to the *Mycobacterium leprae* PGL-1 (phenolic glycolipid-1) antigen (RR = 3.54; 95%CI 2.21 – 5.67), presence of the bacillus in the bloodstream (RR = 10.61; 95%CI 4.74 – 23.77) and negative Mitsuda reaction (RR = 2,68; 95%CI 1,76 – 4,07). Immunization with BCG (bacillus Calmette-Guérin) vaccine had a protective effect against leprosy. *Conclusion:* Leprosy in contacts of patients involves social determination, individual susceptibility, and difficulties in access to disease control actions, but modifiable risk factors are the main determinants of illness in this population. *Keywords:* Leprosy. Risk factors. Social determinants of health. Epidemiological monitoring. Systematic review. Meta-analysis.

INTRODUÇÃO

A hanseníase é uma doença infectocontagiosa crônica causada pelo bacilo *Mycobacterium leprae* (*M. leprae*). Em 30 anos de poliquimioterapia, os casos passaram de mais de 5 milhões anuais para menos de 200 mil em 2014¹. Essa meta de menos de um caso para 10 mil habitantes foi alcançada pela maioria dos países em 2005, entretanto, ainda hoje, a eliminação da hanseníase permanece desafiadora em diversos países².

Em 2017, foram diagnosticados 210.671 casos novos de hanseníase globalmente³. Como estratégias de controle, o tratamento dos doentes, o diagnóstico precoce e a vigilância de contatos contribuíram para a diminuição da incidência⁴. Contudo, observou-se aumento na prevalência em nível global em 2017 em comparação ao ano anterior, com acréscimo de 20.765 casos³. Os desafios para o controle da hanseníase incluem a continuidade da transmissão do bacilo, dificuldades na vigilância de contatos e conhecimento limitado sobre a transmissão⁵. A prevenção da hanseníase requer intervenções com ênfase nos contatos dos pacientes⁶, uma vez que o contato é o principal determinante para a permanência dos níveis de incidência⁷.

Pesquisas evidenciaram diferentes dimensões de risco para o adoecimento de contatos de casos de hanseníase, possibilitando a observação dos efeitos de variáveis preditoras^{8,9}. Revisões sistemáticas nessa temática são escassas e abordam, em sua maioria, marcadores de infecção subclínica e uso da quimioprofilaxia para prevenção do adoecimento^{10,11}. O presente estudo, portanto, pretende avançar na discussão das dimensões de risco para a hanseníase ao incorporar achados atuais e contribuir para o delineamento do perfil de

características individuais, sociais e epidemiológicas que tornam grupos de contatos vulneráveis ao adoecimento.

As políticas de controle da hanseníase reforçam a necessidade de detecção sistemática dos contatos com vistas à identificação daqueles com maior risco de adoecer⁵. Acredita-se ser necessária uma compreensão mais abrangente dos fatores que contribuem para a vulnerabilidade individual. Dessa forma, o objetivo do presente estudo foi investigar os fatores de risco associados ao adoecimento de contatos de casos de hanseníase.

MÉTODOS

O protocolo desta revisão sistemática e metanálise foi registrado na plataforma *International Prospective Register of Systematic Reviews* (PROSPERO) sob o código CRD42019148528, e o relato seguiu diretrizes do *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA). Realizou-se busca nas seguintes bases de dados entre agosto e setembro de 2019: *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online* (MEDLINE), via PubMed, Embase, *Cochrane Library*, *Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature* (CINAHL), Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), via Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), Scopus e *Web of Science*.

O desfecho investigado foi o diagnóstico clínico de hanseníase realizado por profissional especializado em serviços de referência ou outra unidade de saúde. Contatos foram definidos como indivíduos que conviveram com pessoa afetada pela hanseníase em ambiente domiciliar ou social no momento do diagnóstico ou em período anterior. Para a definição dos termos de busca, os vocabulários controlados Descritores em Ciências da Saúde (DeCS), *Medical Subject Headings* (MeSH) e *Embase Subject Headings* (EMTREE) foram consultados. Termos livres significativos também foram incluídos (Material Suplementar 1). Não se aplicaram filtros de idioma ou data/período de publicação.

Incluíram-se estudos publicados na íntegra, com delineamento coorte, caso-controle ou transversal, que tivessem hanseníase enquanto desfecho e a utilização de medida de efeito. Excluíram-se produções de literatura cinzenta, com exceção de teses e dissertações, duplicatas, estudos qualitativos, de revisão ou metanálise, relatos de caso, ensaios clínicos, estudos experimentais, estudos ecológicos, estudos exclusivamente descritivos e aqueles com ausência de contatos na amostra.

EXTRAÇÃO E ANÁLISE DOS DADOS

Os resultados foram somados e as duplicatas removidas. Realizou-se triagem pela leitura de título e do resumo, seguida de confirmação da elegibilidade pela leitura do texto completo por dupla de revisores (ENAN e ICB; EOA e APMC) e de maneira independente. As informações obtidas foram confrontadas e as discordâncias resolvidas por consenso ou terceiro revisor. O teste estatístico *Kappa* identificou concordância significativa no processo

decisório da dupla de revisores ($kappa = 0,39$; $p = 0,005$ e $kappa = 0,74$; $p < 0,0001$, respectivamente). Os softwares Rayyan QCRI (Qatar Computing Research Institute) e Mendeley foram utilizados na gestão das referências.

Dos estudos elegíveis, as seguintes informações foram extraídas para uma tabela padronizada: autores, ano de publicação, revista, local e período do estudo, delineamento, amostra, característica de contato, grupo de comparação (se houver), desfecho, fatores de risco analisados e medidas de efeito, registradas com intervalo de confiança de 95% (IC95%) e valor p , quando disponibilizados. Para a revisão sistemática, as informações foram agregadas para permitir a síntese descritiva e a categorização das variáveis em três dimensões de fatores de risco: determinantes sociais, susceptibilidade genética e características da exposição ao *M. leprae*.

Para a metanálise, foram incluídos apenas estudos de coorte. Empregou-se modelo de efeitos aleatórios na presença de heterogeneidade ($I^2 \geq 50\%$) e de efeitos fixos para heterogeneidade inferior a 50%. Nos trabalhos que avaliaram quimioprofilaxia, utilizaram-se dados do grupo placebo. Foram excluídas pesquisas com amostras sobrepostas, ausência de informações estratificadas ou categorias que impossibilitassem comparações. Nesses casos, os resultados foram apresentados na revisão sistemática.

Apresentamos os riscos relativos (RR) e IC95%, utilizando o método Mantel-Haenszel e assumindo como significativo o valor $p < 0,05$. Os resultados foram agrupados em gráfico *forest plot*. O viés de publicação foi avaliado pelo gráfico de dispersão em funil (*funnel plot*). A heterogeneidade entre estudos foi avaliada pela estatística I^2 , definindo-se valores $< 25\%$ como baixa heterogeneidade, 25–50% como aceitáveis e $> 50\%$ como alta heterogeneidade. Análises de sensibilidade foram baseadas na variação do RR. A metanálise foi conduzida no *Review Manager*, versão 5.4.1. A qualidade dos trabalhos e o risco de viés foram avaliados pelo instrumento *Newcastle - Ottawa Quality Assessment Scale* (NOS)¹², específico para a avaliação de estudos não randomizados. O instrumento apresenta três categorias: seleção, comparabilidade e exposição, totalizando oito questões. Entre as respostas possíveis, uma estrela pode ser atribuída àquela que define a menor possibilidade de viés. No fim, somam-se as respostas com estrelas no máximo de nove. Estudos com ≥ 7 estrelas correspondem a baixo risco de viés e aqueles com < 7 estrelas, a alto risco de viés.

RESULTADOS

Foram rastreadas 2.148 referências, selecionando-se 103 trabalhos para leitura de texto completo e considerando-se 23 elegíveis. Adicionalmente, incluímos um estudo presente no Repositório de Teses da Universidade Federal de Minas Gerais, Brasil. A Figura 1 apresenta o processo de seleção.

Das 24 publicações, os delineamentos incluíram 23 coortes e um estudo transversal. O período de seguimento variou de um a vinte anos (Material Suplementar 2), a publicação compreendeu o período de 1991 a 2019 e o idioma mais frequente foi o inglês, seguido do português. Brasil e Índia foram os países mais representados. A amostra variou de 68 a 28.092 participantes. As categorias de contato foram domiciliar, intradomiciliar, peridomiciliar,

familiar e social. A incidência de hanseníase nos contatos variou de 0,21 a 21,7%, sendo menor na Venezuela e maior no Brasil. Os fatores de risco estão descritos no Material Suplementar 3. Os estudos excluídos são apresentados no Material Suplementar 4.

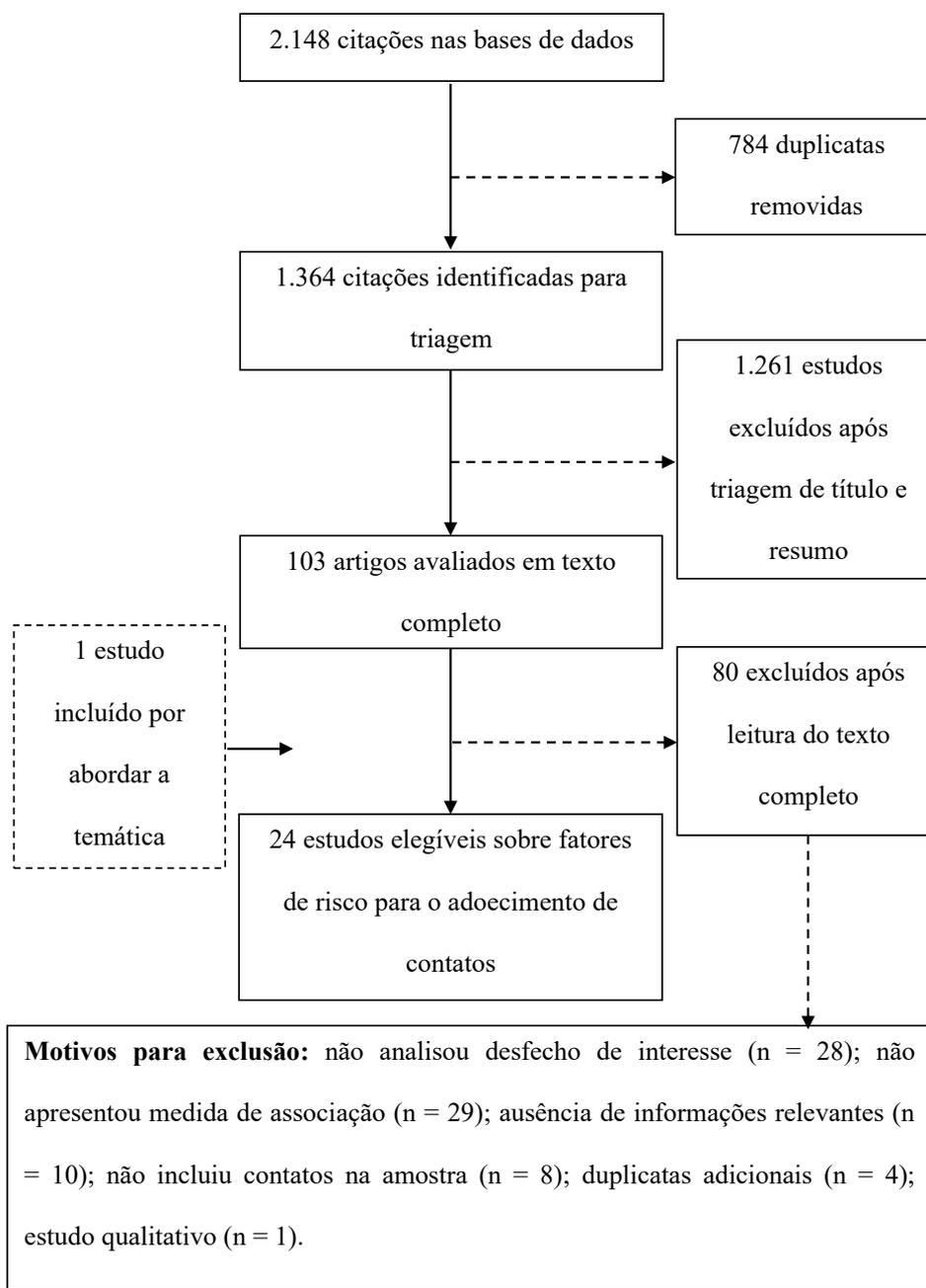


Figura 1. Processo de seleção dos estudos elegíveis para comporem a revisão sistemática.

Os escores de qualidade e risco de viés das pesquisas variaram de seis a nove estrelas. Dezenove coortes (79%) apresentaram escore ≥ 7 , indicando baixo risco de viés. As fontes de viés estiveram associadas à perda de seguimento e dificuldades na comparabilidade entre grupos pelo não pareamento ou pela ausência de ajuste para variáveis de confusão. O estudo transversal não foi avaliado pela ausência de questionário padronizado no instrumento NOS.

DIMENSÃO 1: DETERMINANTES SOCIAIS

Incluíram-se nesta dimensão: sexo, idade, moradia, renda e escolaridade. Sexo e idade foram avaliadas em sete coortes¹³⁻¹⁹. Dois estudos reportaram menor incidência de hanseníase em menores de cinco anos^{13,14}. As idades de 15 a 19 anos e superior a 30 anos foram associadas à hanseníase¹⁵. A associação do sexo com o adoecimento mostrou resultados conflitantes¹³⁻¹⁷. A metanálise não verificou associação estatisticamente significativa dessas variáveis com o adoecimento, sendo expressiva a heterogeneidade nos estudos que avaliaram o sexo ($I^2 = 92\%$) (Figuras 2A e 2B).

A relação do tamanho da família com o adoecimento foi investigada em dois estudos; um deles comparou grupos de contatos, não encontrando associação¹³; o outro comparou contatos e indivíduos sem contato e reportou maior risco entre contatos residentes em ambientes com maior aglomeração de pessoas (*hazard ratio* = 3,47; $p = 0,003$)¹⁴. Menor renda não esteve associada ao adoecimento de contatos em estudo indiano¹³. Por outro lado, no Brasil, verificou-se que contatos com renda mensal inferior a três salários mínimos tiveram maior chance de adoecimento, mesmo quando foi analisada a renda familiar do caso de hanseníase¹⁶. Dois estudos examinaram a escolaridade^{13,16}; apenas um reportou maior risco nas pessoas com menor escolaridade¹⁶. Diferenças na categorização impossibilitaram a metanálise da moradia e renda. A metanálise da escolaridade mostrou maior risco de hanseníase em contatos analfabetos (RR = 1,48; IC95% 1,22 – 1,79; $p < 0,0001$) (Figura 2C).

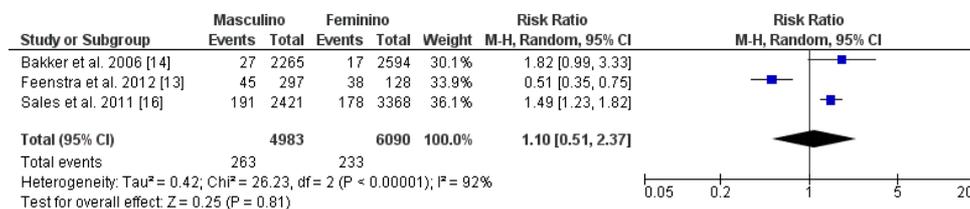
DIMENSÃO 2: SUSCEPTIBILIDADE GENÉTICA

Esta dimensão incluiu a variável consanguinidade, avaliada em quatro estudos^{15,16,20,21}. Todos reportaram uma chance significativamente maior de adoecimento nos contatos consanguíneos, principalmente parentes de primeiro grau^{15,16,20,21}. Essa associação permaneceu significativa nas análises ajustadas^{15,16,20}. O parentesco de segundo grau ou outro parentesco não estiveram associados ao adoecimento, entretanto um estudo reportou maior risco entre cônjuges (*odds ratio* = 3,29; IC95% 1,56 – 6,96)¹⁵. Apenas dois trabalhos foram incluídos na metanálise^{16,20}. Houve maior risco de adoecimento em contatos consanguíneos, entretanto a associação foi limítrofe (RR = 1,32; IC95% 0,98 – 1,78; $p = 0,07$) (Figura 2D).

DIMENSÃO 3: EXPOSIÇÃO AO *MYCOBACTERIUM LEPRAE*

Esta dimensão incluiu aspectos da convivência com o caso de hanseníase e respostas imunológicas desencadeadas pela exposição ao bacilo. Os fatores associados à convivência incluíram características do contato e características clínicas do caso. Quanto às características do contato, a variável mais estudada foi tipo de contato, com nove estudos^{14-18,20,22,24}. Oito reportaram maior risco de adoecimento em contatos domiciliares^{14,16-18,20,22-24}. Na metanálise,

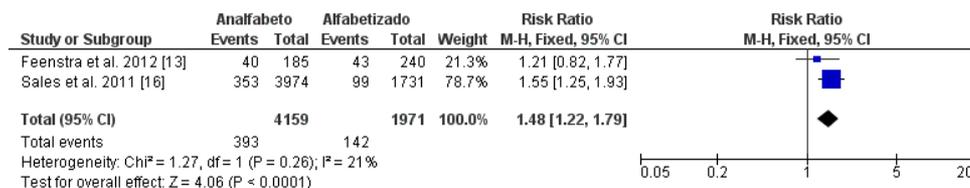
a)



b)



c)



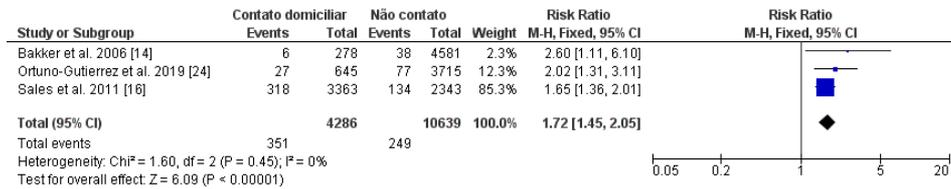
d)



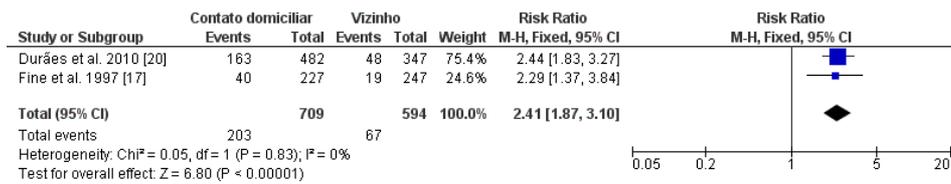
Figura 2. *Forest plot* da metanálise dos determinantes sociais e da susceptibilidade genética associados ao desenvolvimento de hanseníase em contatos. (A) Sexo. (B) Idade. (C) Escolaridade. (D) Parentesco com caso de hanseníase.

o contato domiciliar foi fator de risco para o adoecimento na comparação com indivíduos sem contato (RR = 1,72; IC95% 1,45 – 2,05; p < 0,00001) e também com vizinhos de casos de hanseníase (RR = 2,41; IC95% 1,87 – 3,10; p < 0,00001) (Figuras 3A e 3B). A distância física do caso foi avaliada em três investigações^{14,15,24}, sendo a distância física ≤ 25 metros relacionada à maior chance de adoecimento em estudos na Índia¹⁵ e Comores²⁴, entretanto sem associação significativa na Indonésia¹⁴.

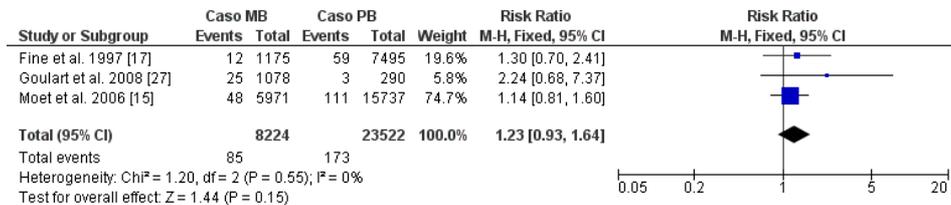
a)



b)



c)



d)

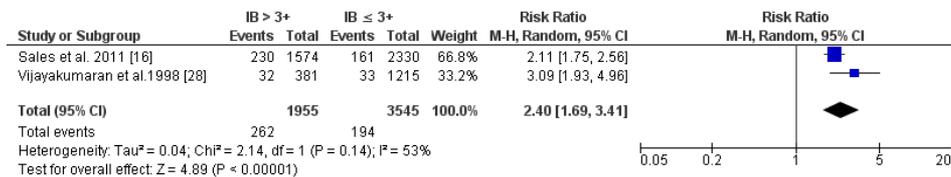


Figura 3. *Forest plot* da metanálise das características da convivência com o caso de hanseníase e do risco de adoecimento em contatos. (A) Contato domiciliar comparado aos indivíduos sem contato. (B) Contato domiciliar comparado aos vizinhos. (C) Classificação operacional do caso. (D) Índice baciloscópico do caso.

O convívio por no mínimo cinco anos com casos aumentou em duas vezes a chance de adoecer¹⁶. Também se reportou maior risco em contatos não vacinados que conviveram com casos por período igual ou superior a 21 anos¹⁸. A convivência com mais de um doente aumentou de duas a seis vezes a chance de adoecimento nos contatos^{13,14,25}, mesmo naqueles que receberam quimioprofilaxia com uma dose de rifampicina¹³. As características clínicas do caso de contatos foram avaliadas em nove trabalhos^{14-19,26-28}. Destes, oito reportaram maior risco de hanseníase em contatos de casos com formas multibacilares (MB)^{14,15,17,19,26-28}, especialmente contatos intradomiciliares menores de 15 anos¹⁷. Dois trabalhos verificaram maior chance de adoecimento entre contatos de casos paucibacilares (PB)^{17,19}. A metanálise mostrou que houve maior risco em contatos de casos MB comparados aos contatos de PB, mas essa associação não foi estatisticamente significativa (RR = 1,23; IC95% 0,93 – 1,64) (Figura 3C).

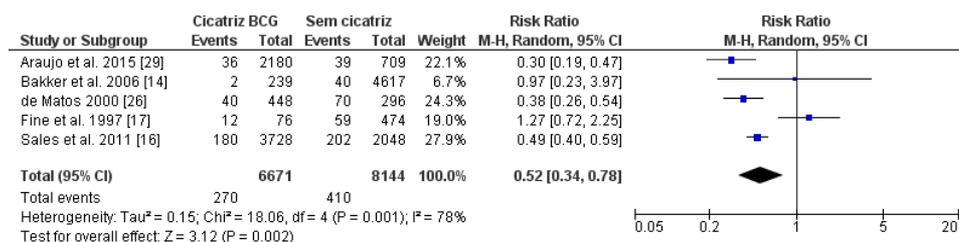
Quatro estudos reportaram maior chance de hanseníase em contatos de casos com índice baciloscópico (IB) positivo^{14,16,18,28}. Contatos de casos com IB > 2+ tiveram três vezes mais risco de adoecimento^{16,28}, risco que aumentou de quatro a sete vezes para casos com IB > 3+¹⁶. Contatos de famílias cuja soma dos IB foi > 3,6 também tiveram maior risco de adoecimento, independentemente da imunização com bacilo Calmette-Guérin (BCG)¹⁸. A metanálise evidenciou que contatos de caso com IB > 3+ tiveram maior risco de adoecer (RR = 2,40; IC95% 1,69 – 3,41; p < 0,0001), entretanto a heterogeneidade entre os estudos foi alta (I² = 53%) (Figura 3D). A convivência com casos que apresentavam incapacidades físicas aumentou a chance de adoecimento dos contatos em quase dez vezes^{14,16}.

Oito coortes analisaram a vacinação com BCG, também como fator de interação e em análises ajustadas^{14-18,26,27,29}, porém apenas estudos brasileiros reportaram redução significativa na chance de adoecimento^{16,26,27,29}. Estudos na Indonésia, Índia, Malawi e outras pesquisas do Brasil não reportaram associação significativa^{14,15,17,18}. Na metanálise, a presença de cicatriz vacinal conferiu proteção à hanseníase nos contatos (OR = 0,52; IC95% 0,34 – 0,78; p = 0,002) (Figura 4A). A inclusão de trabalhos de diferentes países causou expressiva heterogeneidade (I² = 78%). Na análise de sensibilidade que incluiu apenas estudos brasileiros^{16,26,29}, a associação permaneceu significativa (RR = 0,40; IC95% 0,30 – 0,54), com heterogeneidade alta (I² = 57%).

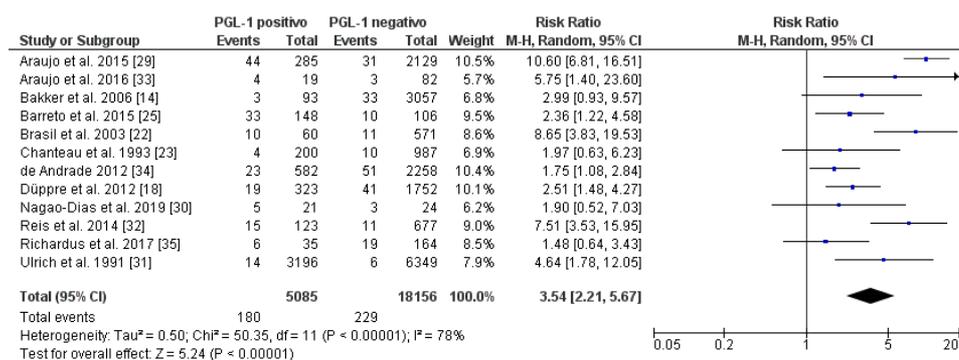
A soropositividade a antígenos do *M. leprae* foi abordada em 15 investigações^{14,18,19,22,23,25,27,29-36}. Onze trabalhos reportaram aumento significativo do risco de adoecimento nos contatos com soropositividade antiPGL-1 (glicolípido-fenólico-1)^{14,18,22,25,27,29-34}, mesmo em menores de quinze anos³⁶. A metanálise verificou que o risco de adoecimento em contatos com sorologia antiPGL-1 positiva foi significativamente maior comparado ao de contatos não reativos (RR = 3,54; IC95% 2,21 – 5,67; p < 0,0001) (Figura 4B). Todavia, a análise com todos os estudos revelou expressiva heterogeneidade (I² = 78%).

Em razão do uso de diferentes métodos de análise sorológica, optou-se por realizar uma análise de sensibilidade que restringisse a metanálise aos trabalhos que utilizaram a técnica *Enzyme-Linked Immunosorbent Assay* (ELISA), com ponto de corte (*cut-off*) inferior a 0,3. Isso resultou em cinco trabalhos^{14,23,25,31,35}. Após ajuste, a associação da soropositividade

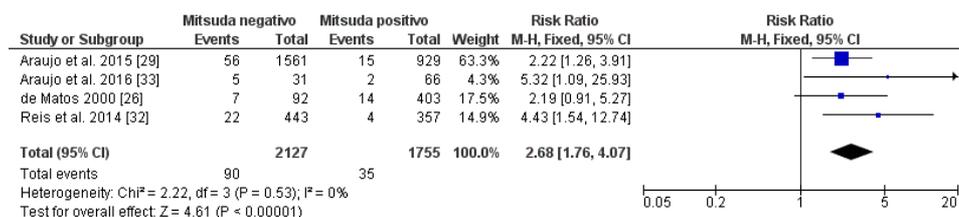
a)



b)



c)



d)

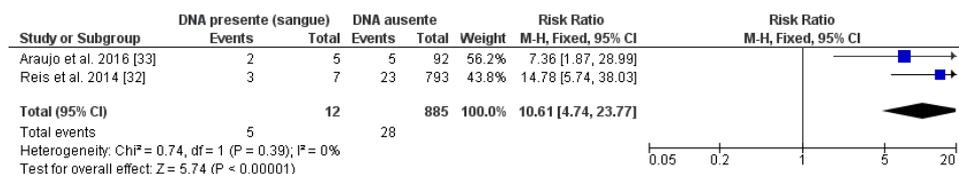


Figura 4. Forest plot da metanálise das características da resposta imune e do risco de adoecimento em contatos. (A) Cicatriz vacinal de bacilo Calmette-Guérin. (B) Sorologia antiglicolípido fenólico-1. (C) Reação ao teste Mitsuda. (D) Ácido desoxirribonucleico do *M. leprae* em sangue.

antiPGL-1 com o adoecimento de contatos permaneceu significativa (RR = 2,41; IC95% 1,62 – 3,59) e com ausência de heterogeneidade ($I^2 = 0\%$). Resultado semelhante foi observado quando se incluíram estudos que avaliaram a sorologia pelo teste ML Flow^{22,34} (RR = 2,06; IC95% 1,44 – 2,95; $I^2 = 0\%$).

Cinco estudos analisaram a reação de Mitsuda em contatos^{26,27,29,32,33}. A reação positiva foi associada à proteção para o adoecimento^{27,29,32}, e a reação < 7 mm, avaliada em conjunto com a soropositividade antiPGL-1, mostrou ser fator de risco^{26,29}. As estimativas agrupadas evidenciaram maior risco de hanseníase em contatos com reação negativa (RR = 2,68; IC95% 1,76 – 4,07; $p < 0,0001$) (Figura 4C).

A presença de ácido desoxirribonucleico (DNA) bacilar na mucosa nasal de contatos aumentou o risco de adoecimento³³, sendo 14 vezes maior quando presente no sangue^{32,33}. A convivência com casos que apresentassem DNA bacilar em mucosa nasal também foi fator de risco¹⁴. A metanálise mostrou que contatos que apresentavam DNA do bacilo na corrente sanguínea tiveram maior risco de desenvolver a hanseníase (OR = 10,61; IC95% 4,74 – 23,77; $p < 0,0001$). Contudo, os trabalhos foram conduzidos no mesmo centro de referência, o que sugere a possibilidade de sobreposição amostral e superestimação da estatística agrupada.

A análise de sensibilidade em estudos com baixo risco de viés não mostrou diferenças nas estatísticas agrupadas. A inspeção visual do gráfico *funnel plot* de todos os estudos revelou assimetria, sugerindo risco de viés de publicação (Material Suplementar 5). A presença de um vazio na porção inferior esquerda do funil sugere que trabalhos menores que avaliaram variáveis associadas à proteção podem não ter sido publicados.

DISCUSSÃO

A revisão sistemática mostrou maior risco de adoecimento entre jovens e adultos que conviveram com casos da doença em ambientes com maior aglomeração de pessoas, que possuíam menor renda e baixa escolaridade. A metanálise confirmou o maior risco para contatos analfabetos.

A incidência da hanseníase entre jovens indica exposição precoce ao *M. leprae*. O período de incubação da doença dura, em média, cinco anos²⁷, por isso o adoecimento de jovens denota a continuidade da transmissão do bacilo. Domicílios com maior densidade de moradores facilitam a transmissão pelo contato próximo¹⁴. Estudos de revisão sistemática e metanálise reportaram maior chance de hanseníase entre indivíduos com piores condições de moradia, baixa escolaridade, experiência de escassez ou redução na variedade de alimentos, desemprego e salários mais baixos. Essas condições também contribuíram para incapacidades físicas graves, prejuízo na participação social e piora na qualidade de vida^{37,38}. Brasil, Índia e Indonésia são os países com maior carga de hanseníase no mundo³ e apresentam uma parcela significativa de suas populações vivendo com extrema dificuldade no acesso a recursos mínimos de sobrevivência³⁹. A persistência da pobreza, a desigualdade social e as lacunas no enfrentamento dos determinantes sociais são os principais desafios na eliminação

da hanseníase. Populações vulneráveis comumente encontram barreiras no acesso a bens e serviços do Estado, incluindo acesso ao diagnóstico precoce da hanseníase, tratamento oportuno e manejo das incapacidades físicas⁴⁰.

A revisão sistemática e a metanálise mostraram resultados conflitantes do risco de adoecimento de acordo com o sexo. Na população adulta se observa menor proporção de notificações no sexo feminino, enquanto nas crianças essa distribuição costuma ser igual entre os sexos⁵. Divergências podem ser explicadas pela influência do gênero no acesso à atenção à saúde, por fatores culturais, restrições na participação social das mulheres e diferenças fisiológicas associadas ao risco ou proteção à hanseníase^{5,13,17}.

A consanguinidade foi reportada reiteradamente como fator de risco para a hanseníase em contatos; a metanálise, entretanto, não evidenciou associação significativa. A quantidade de estudos incluídos e a heterogeneidade influenciaram na significância da análise. O risco de adoecimento parece depender do *background* genético individual⁴¹. A susceptibilidade genética à hanseníase envolve genes que codificam produtos funcionais envolvidos nas vias imunológicas⁴², como: Linfotoxina- α ⁴³, parkina (PARK2) e gene corregulatório da parkina (PACRG)⁴⁴, interleucina 10 (IL-10)⁴⁵, interferon gama (IFN- γ)⁴⁶ e genes dos receptores de reconhecimento de padrão^{47,48}. A arquitetura genética da hanseníase ainda não é bem compreendida. São necessários estudos que elucidem a parcela de risco atribuível ao componente genético da susceptibilidade à hanseníase.

O contato domiciliar foi um importante fator de risco para a hanseníase. Uma pesquisa mostrou que a vigilância de contatos relacionou 28% dos casos incidentes a uma fonte de transmissão intradomiciliar e 36% à transmissão na vizinhança. A inclusão de contatos sociais permitiria identificar outros 15% dos casos incidentes⁷, reforçando que a inclusão dos contatos sociais na vigilância permite maior abrangência na detecção de indivíduos em risco.

Também houve risco significativo de hanseníase entre contatos de casos com IB alto. Dificuldades operacionais dos serviços de saúde, demonstradas pela presença de casos multibacilares não diagnosticados, pelo aumento do número de casos no ambiente de convívio e pela evolução para incapacidades físicas, impactam o risco de adoecimento dos contatos^{14,17}. Para o alcance das metas de redução da carga de hanseníase nos países prioritários, estratégias pontuais podem não ser suficientes para reduzir o risco de adoecimento nas populações vulneráveis. Antes, fazem-se necessários o acesso à cobertura universal de saúde e o fortalecimento das ações de controle da hanseníase.

A soropositividade a antígenos do bacilo, a presença de DNA bacilar em vias aéreas e na corrente sanguínea e a ausência de resposta ao teste Mitsuda também foram fatores de risco para a hanseníase em contatos. A reação positiva ao teste Mitsuda indica predominância da resposta imune celular, resultando em efeito protetor da imunidade adquirida²⁷. DNA bacilar nas vias aéreas e/ou no sangue indica passagem do bacilo pelo trato respiratório superior, colonização de macrófagos e passagem do bacilo fagocitado pelas células do sistema imune rumo a sítios mais favoráveis, como pele e nervos periféricos^{27,32}. A presença de DNA bacilar em amostras biológicas e soropositividade para antígenos do bacilo sugere infecção subclínica nos contatos, tornando-os mais propensos ao adoecimento^{27,32,33}.

A soropositividade a antígenos do *M. leprae* é um biomarcador de infecção no nível individual²⁵, indicando fonte de transmissão potencial, necessidade de maior vigilância e, possivelmente, de uso de quimioprofilaxia¹⁴. Entretanto, em consequência da baixa sensibilidade dos testes, a aplicabilidade na detecção precoce de casos ainda é incerta e contatos soronegativos não devem ser negligenciados^{18,25}.

Os resultados da avaliação do efeito da vacina BCG foram conflitantes com a heterogeneidade alta entre os estudos, possivelmente pelas diferenças metodológicas e aquelas associadas ao cenário em que as pesquisas foram realizadas. A BCG atua no sistema imune aumentando as células T responsivas ao *M. leprae* e a produção de mediadores inflamatórios⁴⁹. A política de controle da hanseníase no Brasil recomenda que contatos domiciliares sem sinais sugestivos da doença sejam imunizados com dose adicional de BCG⁴. Sendo assim, os resultados dos estudos brasileiros podem estar relacionados à extensiva política de imunização com BCG na infância e revacinação de contatos no país.

Diante da multidimensionalidade e da complexidade da interação entre fatores de risco, as limitações deste estudo incluem a análise isolada e pontual, que impossibilita avaliar a relação entre fatores de forma conjunta, e a comparabilidade entre estudos de países que divergem entre si nas questões socioeconômicas, na endemicidade da hanseníase e no acesso à atenção à saúde. O pequeno número de trabalhos incluídos na análise de cada fator de risco, a heterogeneidade e a possibilidade de viés de publicação são limitações da metanálise.

O risco de adoecimento de contatos perpassa pela vulnerabilidade social, pela susceptibilidade individual e por dificuldades no acesso aos serviços de saúde. Apesar da influência das respostas imunológicas na suscetibilidade à doença, demonstrou-se que fatores de risco modificáveis parecem ser os principais determinantes do adoecimento por hanseníase entre contatos.

A análise abrangente dos fatores de risco para hanseníase pode contribuir para aprimorar a vigilância de contatos pelos profissionais de saúde ao possibilitar a aplicação desse conhecimento em instrumentos que permitam a estratificação do risco individual. As evidências apontam que o enfrentamento da hanseníase envolve a identificação de grupos vulneráveis e requer articulação intersetorial que garanta o acesso às políticas de inclusão social, educação, renda e de promoção da equidade no acesso ao serviço de saúde, além do fortalecimento das ações de controle da hanseníase.

REFERÊNCIAS

1. World Health Organization. Global leprosy update, 2014: need for early case detection. *Wkly Epidemiol Rec* 2015; 90(36): 461-76.
2. World Health Organization. Global leprosy update, 2013: reducing disease burden. *Wkly Epidemiol Rec* 2014; 89(36): 389-400.
3. World Health Organization. Global leprosy update, 2017: reducing the disease burden due to leprosy. *Wkly Epidemiol Rec* 2018; 93(35): 445-56.
4. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. Diretrizes para a vigilância, atenção e eliminação da hanseníase como problema de saúde pública: manual técnico-operacional. Brasília: Ministério da Saúde; 2016. 58 p.
5. World Health Organization. Global leprosy strategy: accelerating towards a leprosy-free world. Nova Délhi: World Health Organization, Regional Office for South-East Asia; 2016. 34 p.

6. Moet FJ, Meima A, Oskam L, Richardus JH. Risk factors for the development of clinical leprosy among contacts, and their relevance for targeted interventions. *Lepr Rev* 2004; 75(4): 310-26.
7. van Beers SM, Hatta M, Klatser PR. Patient contact is the major determinant in incident leprosy: implications for future control. *Int J Lepr Other Mycobact Dis* 1999; 67(2): 119-28.
8. Moet FJ, Meima A, Oskam L, Richardus JH. Risk factors for the development of clinical leprosy among contacts, and their relevance for targeted interventions. *Lepr Rev* 2004; 75(4): 310-26. <https://doi.org/10.47276/lr.75.4.310>
9. Araújo S, Lobato J, Reis EM, Souza DOB, Gonçalves MA, Costa AV, et al. Unveiling healthy carriers and subclinical infections among household contacts of leprosy patients who play potential roles in the disease chain of transmission. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2012; 107(Supl. 1): 55-9. <https://doi.org/10.1590/S0074-02762012000900010>
10. Penna ML, Penna GO, Iglesias PC, Natal S, Rodrigues LC. Anti-PGL-1 Positivity as a Risk marker for the development of leprosy among contacts of leprosy cases: systematic review and meta-analysis. *PLoS Negl Trop Dis* 2016; 10(5): e0004703. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0004703>
11. Ferreira SMB, Yonekura T, Ignotti E, Oliveira LB, Takahashi J, Soares CB. Effectiveness of rifampicin chemoprophylaxis in preventing leprosy in patient contacts: a systematic review of quantitative and qualitative evidence. *JBIS Database System Rev Implement Rep* 2017; 15(10): 2555-84. <https://doi.org/10.11124/JBISRIR-2016-003301>
12. Wells GA, Shea B, O'Connell D, Peterson J, Welch V, Losos M, et al. *The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses*. Ottawa: University of Ottawa; 2014.
13. Feenstra SG, Pahan D, Moet FJ, Oskam L, Richardus JH. Patient-related factors predicting the effectiveness of rifampicin chemoprophylaxis in contacts: 6 year follow up of the COLEP cohort in Bangladesh. *Lepr Rev* 2012; 83(3): 292-304.
14. Bakker MI, Hatta M, Kwenang A, Van Mosseveld P, Faber WR, Klatser PR, et al. Risk factors for developing leprosy-a population-based cohort study in Indonesia. *Lepr Rev* 2006; 77(1): 48-61.
15. 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(3): 346-53. <https://doi.org/10.1086/499278>
16. Sales AM, Ponce de Leon A, Düppre NC, Hacker MA, Nery JA, Sarno EN, et al. Leprosy among patient contacts: a multilevel study of risk factors. *PLoS Negl Trop Dis* 2011; 5(8): e101371. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0001013>
17. Fine PEM, Stern JAC, Pönnighaus JM, Bliss L, Saul J, Chihana A, et al. Household and dwelling contact as risk factors for leprosy in Northern Malawi. *Am J Epidemiol* 1997; 146(1): 91-102. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.aje.a009195>
18. Düppre NC, Camacho LA, Sales AM, Illarramendi X, Nery JA, Sampaio EP, et al. Impact of PGL-I seropositivity on the protective effect of BCG vaccination among leprosy contacts: a cohort study. *PLoS Negl Trop Dis* 2012; 6(6): e1711. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0001711>
19. Douglas JT, Cellona RV, Fajardo Jr. TT, Abalos RM, Balagon MV, Klatser PR. Prospective study of serological conversion as a risk factor for development of leprosy among household contacts. *Clin Diagn Lab Immunol* 2004; 11(5): 897-900. <https://doi.org/10.1128/CDLI.11.5.897-900.2004>
20. Durães SM, Guedes LS, Cunha MD, Magnanini MM, Oliveira ML. 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. <http://dx.doi.org/10.1590/S0365-05962010000300007>
21. Durães SMB, Guedes LS, da Cunha MD, Cavaliere FAM, de Oliveira MLWDR. Estudo de 20 focos familiares de hanseníase no município de Duque de Caxias, Rio de Janeiro. *An Bras Dermatol* 2005; 80(Supl. 3): S295-300. <http://dx.doi.org/10.1590/S0365-05962005001000006>
22. Brasil MTLRF, de Oliveira LR, Rímoli NS, Cavallari FS, Gonçalves OS, Lessa ZL, et al. Sorologia Anti PGL-1 e risco de ocorrência de hanseníase em área de alta endemicidade do Estado de São Paulo: quatro anos de seguimento. *Rev Bras Epidemiol* 2003; 6(3): 262-71. <http://dx.doi.org/10.1590/S1415-790X2003000300010>
23. Chanteau S, Glaziou P, Plichart C, Luquiaud P, Plichart R, Faucher JF, et al. Low predictive value of PGL-I serology for the early diagnosis of leprosy in family contacts: results of a 10-year prospective field study in French Polynesia. *Int J Lepr Other Mycobact Dis* 1993; 61(4): 533-41.
24. Ortuno-Gutierrez N, Baco A, Braet S, Younoussa A, Mzembaba A, Salim Z, et al. Clustering of leprosy beyond the household level in a highly endemic setting on the Comoros, an observational study. *BMC Infect Dis* 2019; 19(1): 501. <https://doi.org/10.1186/s12879-019-4116-y>
25. Barreto JG, Bisanzio D, Frade MA, Moraes TM, Gobbo AR, de Souza Guimarães L, et al. Spatial epidemiology and serologic cohorts increase the early detection of leprosy. *BMC Infect Dis* 2015; 15: 527. <https://doi.org/10.1186/s12879-015-1254-8>

26. Matos HJ. Modelagem de dados epidemiológicos de contatos de hanseníase em uma coorte acompanhada na Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, entre 1987 a 1998 [dissertação]. Rio de Janeiro: Fundação Oswaldo Cruz; 2000. 116 p.
27. Goulart IM, Bernardes Souza DO, Marques CR, Pimenta VL, Gonçalves MA, Goulart LR. Risk and protective factors for leprosy development determined by epidemiological surveillance of household contacts. *Clin Vaccine Immunol* 2008; 15(1): 101-5. <https://doi.org/10.1128/CVI.00372-07>
28. Vijayakumaran P, Jesudasan K, Mozhi NM, Samuel JD. Does MDT arrest transmission of leprosy to household contacts? *Int J Lepr Other Mycobact Dis* 1998; 66(2): 125-30.
29. Araujo S, Rezende MM, Sousa DC, Rosa MR, Santos DC, Goulart LR, et al. Risk-benefit assessment of Bacillus Calmette-Guérin vaccination, anti-phenolic glycolipid I serology, and Mitsuda test response: 10-year follow-up of household contacts of leprosy patients. *Rev Soc Bras Med Trop* 2015; 48(6): 739-45. <https://doi.org/10.1590/0037-8682-0245-2015>
30. Nagao-Dias AT, Casimiro de Macedo A, Rodrigues RO, Pedroza FHC, Albuquerque AA, Moreira FA, et al. Serum Anti-PGL-1 IgG, IgM, and IgA in a 3-Year Follow-up Study of 4-15-Year-old Leprosy Contacts. *Pediatr Infect Dis J* 2019; 38(9): e193-e198. <https://doi.org/10.1097/INF.0000000000002337>
31. Ulrich M, Smith PG, Sampson C, Zuniga M, Centeno M, Garcia V, et al. IgM antibodies to native phenolic glycolipid-I in contacts of leprosy patients in Venezuela: epidemiological observations and a prospective study of the risk of leprosy. *Int J Lepr Other Mycobact Dis* 1991; 59(3): 405-15.
32. Reis EM, Araújo S, Lobato J, Neves AF, Costa AV, Gonçalves MA, et al. Mycobacterium leprae DNA in peripheral blood may indicate a bacilli migration route and high-risk for leprosy onset. *Clin Microbiol Infect* 2014; 20(5): 447-52. <https://doi.org/10.1111/1469-0691.12349>
33. Araújo S, Freitas LO, Goulart LR, Goulart IM. Molecular evidence for the aerial route of infection of *Mycobacterium leprae* and the role of asymptomatic carriers in the persistence of leprosy. *Clin Infect Dis* 2016; 63(11): 1412-20. <https://doi.org/10.1093/cid/ciw570>
34. Andrade ARC. Incidência de hanseníase nos contatos submetidos ao teste sorológico ML Flow em municípios de Minas Gerais [dissertação]. Belo Horizonte: Universidade Federal de Minas Gerais; 2012. 120 p.
35. Richardus RA, van der Zwet K, van Hooij A, Wilson L, Oskam L, Faber R, et al. Longitudinal assessment of anti-PGL-I serology in contacts of leprosy patients in Bangladesh. *PLoS Negl Trop Dis* 2017; 11(12): e0006083. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0006083>
36. Dayal R, Bharadwaj VP. Prevention and early detection of leprosy in children. *J Trop Pediatr* 1995; 41(3): 132-8. <https://doi.org/10.1093/tropej/41.3.132>
37. Pescarini JM, Strina A, Nery JS, Skalinski LM, Andrade KVF, Penna MLE, et al. Socioeconomic risk markers of leprosy in high-burden countries: A systematic review and meta-analysis. *PLoS Negl Trop Dis* 2018; 12(7): e0006622. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0006622>
38. Leano HAM, Araújo KMDF, Bueno IC, Niitsuma ENA, Lana FCF. Socioeconomic factors related to leprosy: an integrative literature review. *Rev Bras Enferm* 2019; 72(5): 1405-15. <http://dx.doi.org/10.1590/0034-7167-2017-0651>
39. The World Bank [Internet]. Washington, D.C.: The World Bank; 2020 [acessado em 10 out. 2020]. Disponível em: <https://databank.worldbank.org/reports.aspx?source=2&series=SI.POV.UMIC&country=>
40. Cruz A. Relatório redigido pela Relatora Especial a respeito da eliminação da discriminação contra pessoas atingidas pela Lepra e seus familiares. Brasília: Defensoria Pública da União; 2020. 18 p.
41. Alter A, Grant A, Abel L, Alcaïs A, Schurr E. Leprosy as a genetic disease. *Mamm Genome* 2011; 22(1-2): 19-31. <https://doi.org/10.1007/s00335-010-9287-1>
42. Alcaïs A, Abel L, Casanova JL. Human genetics of infectious diseases: between proof of principle and paradigm. *J Clin Invest* 2009; 119(9): 2506-14. <https://doi.org/10.1172/JCI38111>
43. Mira MT, Alcaïs A, Van Thuc N, Thai VH, Huong NT, Ba NN, et al. Chromosome 6q25 is linked to susceptibility to leprosy in a Vietnamese population. *Nat Genet* 2003; 33(3): 412-5. <https://doi.org/10.1038/ng1096>
44. Schurr E, Alcaïs A, de Léséleuc L, Abel L. Genetic predisposition to leprosy: A major gene reveals novel pathways of immunity to Mycobacterium leprae. *Semin Immunol* 2006; 18(6): 404-10. <https://doi.org/10.1016/j.smim.2006.07.005>
45. Aggarwal S, Ali S, Chopra R, Srivastava A, Kalaiarasan P, Malhotra D, et al. Genetic variations and interactions in anti-inflammatory cytokine pathway genes in the outcome of leprosy: a study conducted on a MassARRAY platform. *J Infect Dis* 2011; 204(8): 1264-73. <https://doi.org/10.1093/infdis/jir516>
46. Silva GA, Santos MP, Mota-Passos I, Boechat AL, Malheiro A, Naveca FG, et al. IFN- γ +875 microsatellite polymorphism as a potential protection marker for leprosy patients from Amazonas state, Brazil. *Cytokine* 2012; 60(2): 493-7. <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2012.04.043>

47. Marques CS, Brito-de-Souza VN, Guerreiro LT, Martins JH, Amaral EP, Cardoso CC, et al. Toll-like receptor 1 N248S single-nucleotide polymorphism is associated with leprosy risk and regulates immune activation during mycobacterial infection. *J Infect Dis* 2013; 208(1): 120-9. <https://doi.org/10.1093/infdis/jit133>
48. Sales-Marques C, Salomão H, Fava VM, Alvarado-Arnez LE, Amaral EP, Cardoso CC, et al. NOD2 and CCDC122-LACC1 genes are associated with leprosy susceptibility in Brazilians. *Hum Genet* 2014; 133(12): 1525-32. <https://doi.org/10.1007/s00439-014-1502-9>
49. Carvalho FM, Rodrigues LS, Duppre NC, Alvim IMP, Ribeiro-Alves M, Pinheiro RO, et al. Interruption of persistent exposure to leprosy combined or not with recent BCG vaccination enhances the response to *Mycobacterium leprae* specific antigens. *PLoS*

Negl Trop Dis 2017; 11(5): e0005560. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0005560>

Recebido em: 09/12/2020

Revisado em: 19/04/2021

Aceito em: 20/04/2021

Contribuições dos autores: ENAN, ICB, GFXJ, GRF e FCFL trabalharam na concepção e no planejamento. ENAN, ICB, EOA, APMC e GFXJ realizaram a coleta, a análise e a interpretação dos dados. ENAN, ICB, EOA, APMC e GFXJ trabalharam na redação do artigo. APMC, GFXJ, GRF e FCFL realizaram a revisão crítica. Todos os autores aprovaram a versão final e assumem responsabilidade pública pelo conteúdo do artigo.

