OBJN
ONLINE BRAZILIAN JOURNAL OF NURSING
ISSN: 1676-4285

PROTOCOLO DE REVISÃO

Avaliação molecular do *Mycobacterium leprae* - infecção e adoecimento em contatos: um protocolo de revisão sistemática

Molecular assessment of *Mycobacterium leprae* - infection and disease in contacts: a systematic review protocol

Sarah Lamas Vidal[1]
ORCID: 0000-0002-9529-6830

Lavínia Cássia Ferreira Batista[2]
ORCID: 0000-0002-7469-9999

Daniele dos Santos Lages[1]
ORCID: 0000-0001-9375-2401

Bruna Eduarda Bortolomai[2]
ORCID: 0000-0002-8739-4713

Isabela de Caux Bueno[1]
ORCID: 0000-0003-4501-5989

Nathan Guilherme de Oliveira[2]
ORCID: 0000-0003-2407-5771

Francisco Carlos Félix Lana[1]
ORCID: 0000-0001-9043-3181

[1]Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, MG, Brasil

[2]Instituto Lauro de Souza Lima, Bauru, SP, Brasil

Editores:
Ana Carla Dantas Cavalcanti
ORCID: 0000-0003-3531-4694

Paula Vanessa Peclat Flores
ORCID: 0000-0002-9726-5229

Isabelle Campos de Azevedo
ORCID: 0000-0001-5322-7987

Autor Correspondente:
Sarah Lamas Vidal
E-mail: sarah_lamas@hotmail.com

Submissão: 31/10/2023
Aprovado: 28/07/2024

RESUMO

Objetivo: Analisar a relação entre a presença e a viabilidade molecular do Mycobacterium leprae no organismo de contatos de casos de hanseníase e o processo de infecção e adoecimento desses contatos. **Método:** Este protocolo de revisão sistemática foi elaborado de acordo com as diretrizes *Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-Analysis Protocols* (PRISMA-P) e registrado no PROSPERO sob o número CRD42022381295. Serão realizadas buscas nas seguintes bases de dados: MEDLINE via PubMed, Embase, *Cochrane Library*, LILACS via BVS, Scopus e *Web of Science*. Os termos para elaboração da estratégia de busca foram selecionados no MeSH, DeCS e Emtree. A estratégia de busca foi planejada para recuperar estudos que abordem ao menos um termo de cada um dos seguintes conceitos: "Hanseníase", "Presença e Viabilidade Molecular do *Mycobacterium leprae*" e "Transmissão em Contatos". A seleção dos estudos será realizada por duas duplas de revisores, com as discordâncias sendo resolvidas por um terceiro revisor. Os dados dos estudos selecionados serão extraídos e registrados em uma tabela padronizada por dois revisores de forma independente. Será realizada uma síntese descritiva dos resultados, de maneira narrativa, a partir de cada categoria formada. A qualidade metodológica dos estudos incluídos será avaliada utilizando a ferramenta *Newcastle-Ottawa Scale*.

Descritores: Hanseníase; Monitoramento Epidemiológico; Epidemiologia Molecular.

ABSTRACT

Objective: To analyze the relationship between the presence and molecular viability of *Mycobacterium leprae* in the bodies of contacts of leprosy cases and the process of infection and disease in these contacts. **Method:** This systematic review protocol was developed according to the Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-Analysis Protocols (PRISMA-P) guidelines and registered in PROSPERO under CRD42022381295. MEDLINE databases were searched via PubMed, Embase, Cochrane Library, LILACS via BVS, Scopus, and Web of Science. Search terms were selected from MeSH, DeCS, and Emtree thesauruses. The search strategy was designed to retrieve studies that included at least one of the following terms: "Leprosy," "Presence and Molecular Viability of *Mycobacterium leprae*," and "Contact Transmission." Two pairs of reviewers will select the study, with disagreements resolved by a third reviewer. Two independent reviewers will extract and enter data from the selected studies into a standardized table. A descriptive synthesis of the results will be performed narratively for each category formed. The methodological quality of the included studies will be assessed using the Newcastle-Ottawa scale.

Descriptors: Leprosy; Epidemiologic Monitoring; Molecular Epidemiology.

INTRODUÇÃO

A hanseníase continua sendo um problema de saúde pública no Brasil, que está entre os três países responsáveis por 78,1% dos novos casos da doença no mundo. A detecção de novos casos em menores de 15 anos, bem como de casos com presença de incapacidades físicas, re-

Como citar: Vidal SL, Batista LCF, Lages DS, Bortolomai BE, Bueno IC, Oliveira NG, et al. Molecular assessment of Mycobacterium leprae - Infection and disease in contacts: a systematic review protocol. Online Braz J Nurs. 2024;23 Suppl 1:e20246764. https://doi.org/10.17665/1676-4285.20246764

vela a continuidade da cadeia de transmissão e o diagnóstico tardio[1].

Devido à impossibilidade de cultivo in vitro do *Mycobacterium leprae*, ainda não existe um teste amplamente disponível para o diagnóstico da hanseníase. Entretanto, em 1960, Shepard descreveu uma técnica de contagem de *M. leprae* por microscopia direta em modelos animais[2]. Desde então, muitos investimentos têm sido feitos para superar essas limitações.

Ensaios de PCR e qPCR foram desenvolvidos para amplificação de diversos alvos, como a sequência RLEP[3], sodA mRNA[4], 16s rRNA[5], etc. Além disso, foram propostas técnicas para isolar simultaneamente o DNA e o RNA do bacilo[6]. Essas técnicas têm sido aplicadas em diversos tipos de amostras, como raspado intradérmico[7], sangue[8], biópsia de pele[9], de nervos[10], assim como em *swabs* nasal e oral[11].

O contato próximo e prolongado com um indivíduo com alta carga bacilar favorece a infecção pelo *M. leprae*. Ser contato domiciliar ou social de um caso índice de hanseníase acarreta um maior risco de adoecimento devido à exposição ao bacilo[12]. Além disso, um estudo realizado com contatos domiciliares constatou uma alta prevalência de pessoas saudáveis com presença de bacilos na mucosa nasal, evidenciando o papel dos portadores assintomáticos na dispersão do *M. leprae* no ambiente[13].

Considera-se que este protocolo atende aos princípios fundamentais para a condução de uma revisão sistemática, tais como relevância, transparência na execução, avaliação criteriosa e cuidadosa dos conhecimentos publicados, bem como a geração de uma síntese de qualidade. Isso pode auxiliar na tomada de decisão dos pesquisadores quanto à manutenção das técnicas moleculares atuais ou à necessidade de desenvolvimento de novas pesquisas[14].

Dada a importância da vigilância epidemiológica dos contatos domiciliares para o controle da hanseníase, a revisão sistemática terá como objetivo analisar a relação entre a presença e a viabilidade molecular do *M. leprae* no organismo de contatos de casos de hanseníase e o processo de infecção e adoecimento destes.

MÉTODO

Trata-se de um protocolo de revisão sistemática elaborado de acordo com as diretrizes *Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-Analysis Protocols* (PRISMA-P)[15]. O protocolo foi registrado na plataforma *International Prospective Register of Systematic Reviews* (PROSPERO) sob o código CRD42022381295.

Pergunta de revisão

Para a elaboração da pergunta de revisão, utilizou-se o acrônimo PECOT:

- P (População): Contatos de casos de hanseníase;
- E (Exposição): *Mycobacterium leprae*;
- C (Comparação): Não aplicável;
- O (Desfecho): Infecção e/ou adoecimento por hanseníase;
- T (Tipo de estudo): Estudos observacionais descritivos e analíticos do tipo transversal, caso-controle e coorte.

A revisão sistemática visa responder à seguinte pergunta: "Qual a relação entre a presença e/ou a viabilidade molecular do *M. leprae* e o processo de infecção e/ou adoecimento de contatos de casos de hanseníase?".

Elaboração da estratégia de busca

Para a elaboração da estratégia de busca, foram selecionados os conceitos "Hanseníase", "Presença e Viabilidade Molecular do *Mycobacterium leprae*" e "Transmissão em Contatos". A estratégia foi planejada para recuperar estudos que abordem pelo menos um termo de cada um desses conceitos. Os termos de busca foram selecionados a partir dos vocabulários controlados MeSH, DeCS e Emtree, bem como termos livres significativos também foram incluídos.

Não foram aplicadas restrições quanto ao idioma, data/período e formato de publicação.

A estratégia de busca elaborada para a base MEDLINE via PubMed está descrita na Figura 1. As demais estratégias de busca serão publicadas concomitantemente à revisão sistemática.

Figura 1 – Estratégia de busca na base de dados MEDLINE via PubMed. Belo Horizonte, MG, Brasil, 2023

Base de dados	Estratégia de busca
MEDLINE via PubMed Link de acesso: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/	*((((((“Leprosy”[Mesh]) OR (“Hansen’s Disease”[Title/Abstract] OR “Hansen Disease”[Title/Abstract] OR Leprosy*[Title/Abstract] OR Hansen*[Title/Abstract])) OR (“Mycobacterium leprae”[Mesh])) OR (“Mycobacterium leprae”[Title/Abstract]))) AND ((((((((((((Molecular Epidemiology[MeSH Terms]) OR (Molecular Epidemiology[Title/Abstract])) OR (Molecular Diagnostic Techniques[MeSH Terms])) OR (Molecular Diagnostic Techniques[Title/Abstract])) OR (Asymptomatic Infections[MeSH Terms])) OR (Asymptomatic Infections[Title/Abstract])) OR (Subclinical Infection[MeSH Terms])) OR (Subclinical Infection[Title/Abstract])) OR (Nasal Mucosa[MeSH Terms])) OR (Nasal Mucosa[Title/Abstract])) OR (Mouth Mucosa[MeSH Terms])) OR (Mouth Mucosa[Title/Abstract])) OR (“RNA, Ribosomal, 16S”[Title/Abstract] OR “Qpcr”[Title/Abstract] OR “RLEP”[Title/Abstract] OR “ARNr 16s”[Title/Abstract] OR “16s RNA”[Title/Abstract] OR “16Srna”[Title/Abstract] OR “PCR”[Title/Abstract] OR “Polymerase Chain Reaction”[Title/Abstract] OR “Rrna”[Title/Abstract] OR “DNA, bacterial”[Title/Abstract] OR “Real-Time Polymerase Chain Reaction”[Title/Abstract] OR “DNA determination”[Title/Abstract] OR “DNA extraction”[Title/Abstract] OR “DNA sequence”[Title/Abstract]))) AND (((((((“Disease Transmission, Infectious”[MeSH Terms]) OR (“Disease Transmission, Infectious”[Title/Abstract])) OR (“Contact Tracing”[MeSH Terms])) OR (“Contact Tracing”[Title/Abstract])) OR (Family Characteristics[MeSH Terms])) OR (Family Characteristics[Title/Abstract])) OR (“Infectious Disease Transmission”[Title/Abstract] OR “Household Contact”[Title/Abstract] OR “Household Contacts”[Title/Abstract] OR “Patient Contact”[Title/Abstract] OR “Patient Contacts”[Title/Abstract] OR “Peridomiciliary Contacts”[Title/Abstract]))*

Realização das buscas e seleção dos estudos

As buscas serão realizadas nas bases de dados MEDLINE (via PubMed), Embase, *Cochrane Library*, LILACS (via BVS), Scopus e *Web of Science*. Além disso, a lista de referências dos estudos incluídos na revisão será verificada. Não serão aplicados filtros de pesquisa.

Imediatamente após as buscas nas bases de dados, os resultados serão importados para o *software* Rayyan QCRI (*Qatar Computing Research Institute*), que será utilizado para o gerenciamento da seleção dos estudos. Os resultados de todas as bases de dados serão somados, e as duplicatas serão removidas posteriormente. A seleção dos estudos será realizada por duas duplas de revisores, de forma independente e com cegamento entre suas decisões. As discordâncias serão resolvidas por um terceiro revisor. Inicialmente, será realizada a seleção dos estudos pela leitura dos títulos e resumos. Após essa etapa, os textos selecionados serão inseridos no *software* Mendeley, ao qual os revisores terão acesso ao texto completo. Além disso, o gerenciamento das referências para a escrita da revisão sistemática será realizado nesse mesmo *software*.

Na etapa seguinte, será realizada a leitura completa dos artigos para confirmação da elegibilidade. Nesta ocasião, serão selecionados os estudos publicados na íntegra, escritos em português, inglês ou espanhol, ou com tradução para um desses idiomas. Os motivos de exclusão de cada artigo serão registrados em uma planilha que conterá os critérios de elegibilidade.

Serão selecionados estudos observacionais descritivos e analíticos dos tipos transversal, caso-controle e coorte que apresentem como desfecho a infecção e/ou adoecimento por hanseníase, descrevam em seus resultados medidas de frequência e/ou de efeito e/ou preditivas, e que estejam publicados na íntegra. Serão excluídos estudos experimentais, observacionais analíticos ecológicos, estudos qualitativos, revisões e metanálises.

Extração de dados

Os estudos selecionados para inclusão na revisão sistemática na etapa de leitura do texto completo serão lidos novamente na íntegra e, a partir disso, serão extraídos os dados relevantes para a revisão. Além disso, os estudos incluídos serão submetidos à avaliação da qualidade metodológica utilizando a ferramenta *Newcastle-Ottawa Scale* (NOS).

Os dados extraídos serão registrados em uma tabela padronizada por dois revisores, de forma independente. Após o preenchimento das tabelas, estas serão comparadas e, em caso de divergência nas informações extraídas, um terceiro revisor decidirá sobre a informação a ser inserida na tabela final.
A planilha para extração dos dados conterá os seguintes campos: autores; ano de publicação; periódico; delineamento do estudo; local do estudo (país); endemicidade; período do estudo; população (contato domiciliar ou social); amostra (n); grupo de comparação (se houver); variáveis incluídas no estudo; material biológico analisado; sítio de coleta; marcador utilizado; técnica de análise; medidas de efeito avaliadas com registro de intervalo de confiança e valor de p (quando disponibilizados); teste estatístico; e desfecho (n/%).

Síntese dos resultados
Os principais resultados que serão investigados são a infecção e o adoecimento por hanseníase, a partir da presença de *M. leprae* e sua viabilidade em amostras biológicas de contatos de casos de hanseníase.
Será realizada uma síntese descritiva dos resultados. Para isso, as informações extraídas serão agregadas e analisadas de forma conjunta.
Serão formadas categorias a partir das relações estabelecidas entre a presença e viabilidade do *M. leprae* e os desfechos avaliados. As informações sintetizadas serão descritas de maneira narrativa, com base em cada categoria formada.

CONFLITO DE INTERESSES
Os autores declaram não haver conflito de interesses.

FINANCIAMENTO
O presente trabalho foi realizado com apoio da Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Minas Gerais (FAPEMIG). Processo nº APQ-02660-18.

REFERÊNCIAS

1. World Health Organization. Weekly epidemiological record [Internet]. Genebra: WHO; 2023 [citado 23 de out. 2023];98(37):409–30. Disponível em: https://iris.who.int/handle/10665/372812
2. Shepard CC. The experimental disease that follows the injection of human leprosy bacilli into foot-pads of mice. J Exp Med. 1960;112(3):445-54. https://doi.org/10.1084/jem.112.3.445
3. Silva MB da, Li W, Bouth RC, Gobbo AR, Messias ACC, Moraes TMP, et al. Latent leprosy infection identified by dual RLEP and anti-PGL-I positivity: Implications for new control strategies. PLoS One. 2021;16(5):e0251631. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0251631
4. Pathak VK, Singh I, Turankar RP, Lavania M, Ahuja M, Singh V, et al. Utility of multiplex PCR for early diagnosis and household contact surveillance for leprosy. Diagn Microbiol Infect Dis. 2019;95(3):e114855. https://doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2019.06.007
5. Manta FSN, Barbieri RR, Moreira SJM, Santos PTS, Nery JAC, Duppre NC, et al. Quantitative PCR for leprosy diagnosis and monitoring in household contacts: A follow-up study, 2011-2018. Sci Rep. 2019;9(1):16675. https://doi.org/10.1038/s41598-019-52640-5
6. Beissner M, Woestemeier A, Saar M, Badziklou K, Maman I, Amedifou C, et al. Development of a combined RLEP/16S rRNA (RT) qPCR assay for the detection of viable M. leprae from nasal swab samples. BMC Infect Dis. 2019;19(1):753. https://doi.org/10.1186/s12879-019-4349-9
7. Gama RS, Souza MLM, Sarno EN, Moraes MO, Gonçalves A, Stefani MMA, et al. A novel integrated molecular and serological analysis method to predict new cases of leprosy amongst household contacts. PLoS Negl Trop Dis. 2019;13(6):e0007400. https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0007400
8. Gama RS, Gomides TAR, Gama CFM, Moreira SJM, Manta FSN, Oliveira LBP, et al. High frequency of M. leprae DNA detection in asymptomatic household contacts. BMC Infect Dis. 2018;18(1):153. https://doi.org/10.1186/s12879-018-3056-2
9. Das M, Diana D, Wedderburn A, Rajan L, Rao S, Horo I, et al. Molecular epidemiology and transmission dynamics of leprosy among multicase families and case-contact pairs. Int J Infect Dis. 2020;96:e172-79. https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.04.064
10. Vengalil S, Lavania M, Singh I, Nashi S, Preethish-Kumar V, Polavarapu K, et al. Appropriately Selected Nerve in Suspected Leprous Neuropathy Yields High Positive Results for Mycobacterium leprae DNA by Polymerase Chain Reaction Method. Am J Trop Med Hyg. 2020;103(1):e209-13. https://doi.org/10.4269/ajtmh.19-0746

11. Carvalho RS, Foschiani IM, Costa MRSN, Marta SN, Virmond MCL. Early detection of M. leprae by qPCR in untreated patients and their contacts: results for nasal swab and palate mucosa scraping. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2018;37:1863–7. https://doi.org/10.1007/s10096-018-3320-9

12. Ministério da Saúde (BR), Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Articulação Estratégica de Vigilância em Saúde. Guia de Vigilância em Saúde [Internet]. 5. ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2022 [citado 2023 Out 28]. 1126 p. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/guia_vigilancia_saude_5ed_rev_atual.pdf

13. Tió-Coma M, Avanzi C, Verhard EM, Pierneef L, van Hooij A, Benjak A, et al. Genomic Characterization of Mycobacterium leprae to Explore Transmission Patterns Identifies New Subtype in Bangladesh. Front Microbiol. 2020;11:e1220. https://doi.org/10.3389/fmicb.2020.01220

14. Moraes EB. Review Protocols [editorial]. Online Braz J Nurs. 2022;21(1):e20226585. https://doi.org/10.17665/1676-4285.20226585

15. Moher D, Shamseer L, Clarke M, Ghersi D, Liberati A, Petticrew M, et al. Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015 statement. Syst Rev. 2015;4(1):1. https://doi.org/10.1186/2046-4053-4-1

CONTRIBUIÇÃO DE AUTORIA
Concepção do projeto: Vidal SL, Lana FCF
Obtenção de dados: Vidal SL, Batista LCF, Lana FCF
Análise e interpretação dos dados: Vidal SL, Batista LCF, Lana FCF
Redação textual e/ou revisão crítica do conteúdo intelectual: Vidal SL, Batista LCF, Lages DS, Bortolomai BE, Bueno IC, Oliveira NG, Lana FCF
Aprovação final do texto a ser publicada: Vidal SL, Batista LCF, Lages DS, Bortolomai BE, Bueno IC, Oliveira NG, Lana FCF
Responsabilidade pelo texto na garantia da exatidão e integridade de qualquer parte da obra: Vidal SL, Batista LCF, Lages DS, Bortolomai BE, Bueno IC, Oliveira NG, Lana FCF

Copyright © 2024 Online Brazilian Journal of Nursing

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License CC-BY, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.