

UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA

MARIANA VICENTE CESETTI

**O RISCO DE HANSENÍASE EM PACIENTES COM IMUNOSSUPRESSÃO
INDUZIDA POR MEDICAMENTOS
PARA O TRATAMENTO DE DOENÇAS DERMATOLÓGICAS
E REUMATOLÓGICAS: UM ESTUDO DE COORTE**

BRASÍLIA

2020

UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS MÉDICAS

MARIANA VICENTE CESETTI

**O RISCO DE HANSENÍASE EM PACIENTES COM IMUNOSSUPRESSÃO
INDUZIDA POR MEDICAMENTOS
PARA O TRATAMENTO DE DOENÇAS DERMATOLÓGICAS
E REUMATOLÓGICAS: UM ESTUDO DE COORTE**

Tese apresentada como requisito parcial para obtenção do título de Doutor em Ciências Médicas ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas da Universidade de Brasília.

Orientador: Prof^a. Dr. Ciro Martins Gomes

Brasília

2020

AUTORIZO A REPRODUÇÃO E DIVULGAÇÃO TOTAL OU PARCIAL DESTE
TRABALHO, POR QUALQUER MEIO CONVENCIONAL OU ELETRÔNICO PARA
FINS DE ESTUDO E PESQUISA, DESDE QUE CITADA A FONTE.

Ficha catalográfica elaborada automaticamente,
com os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

VC421r Vicente Cesetti, Mariana
 O RISCO DE HANSENÍASE EM PACIENTES COM IMUNOSSUPRESSÃO
 INDUZIDA POR MEDICAMENTOS PARA O TRATAMENTO DE DOENÇAS
 DERMATOLÓGICAS E REUMATOLÓGICAS: UM ESTUDO DE COORTE /
 Mariana Vicente Cesetti; orientador Ciro Martins Gomes. --
 Brasília, 2020.
 102 p.

 Tese (Doutorado - Doutorado em Ciências Médicas) --
 Universidade de Brasília, 2020.

 1. Infecção. 2. Imunossupressão. 3. Epidemiologia. 4.
 Hanseníase. 5. Rastreamento. I. Martins Gomes, Ciro, orient. II.
 Título.

Mariana Vicente Cesetti

O risco de hanseníase em pacientes com imunossupressão induzida por medicamentos para o tratamento de doenças dermatológicas e reumatológicas: um estudo de coorte

Tese apresentada à Faculdade de medicina da Universidade de Brasília para obtenção do título de Doutor.

Aprovada em 18 de dezembro de 2020.

Banca Examinadora:

Presidente:

Professor Dr. Ciro Martins Gomes
Universidade de Brasília - UnB

Membros:

Professora Dra. Luna Azulay-Abuláfia
Universidade do Estado do Rio de Janeiro

Professora Dra. Mayra Lanhez
HDT – Hospital Estadual de Doenças Tropicais Dr. Anuar Auad - GO

Professor Dr. Otávio de Toledo Nóbrega
Universidade de Brasília

Suplente:

Professor Dr. Alexandre Casimiro de Macedo
Ministério da Saúde do Brasil

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho primeiramente a Deus, por tornar possível esse sonho.

Aos meus amados pais Luzia e Atila, meus primeiros educadores e meu porto seguro.

À minha amada irmã Carol, minha amiga especial que posso levar para casa.

Ao meu amado marido Marco, pelo amor e apoio incondicional de todos os dias.

AGRADECIMENTOS

Ao **Prof. Dr. Ciro Martins Gomes**, o melhor orientado que eu poderia ter, pela amizade, por todas as oportunidades que já me proporcionou (muitas, muitas mesmo), pelos ensinamentos e por sempre me inspirar a ser uma dermatologista e uma pessoa melhor.

Aos outros médicos envolvidos, principalmente os residentes de Dermatologia do HUB, que me ajudaram na coleta dados; **Patricia Shu Kurizky**, que me ajudou na coleta e processamento das amostras; e os professores participantes da banca examinadora da qualificação e defesa pelo tempo e pelas valiosas sugestões.

Às enfermeiras e técnicas de enfermagem (**Dona Hilda, Selma, Wilma, Fran, Naiara**), pela disponibilidade, coleta de sangue e baciloscopias; às biomédicas **Laís**, do Laboratório de Dermatômica da UnB, e **Natália**, do Laboratório de Dermatologia da USP-Ribeirão Preto, pelo auxílio com os experimentos de biologia molecular.

À Faculdade de Medicina da Universidade de Brasília e ao Hospital Universitário de Brasília, por todo o conhecimento adquirido no curso de Medicina e depois na residência de Dermatologia ao longo de 15 anos de trajetória.

Aos pacientes, que me permitiram estudar seus casos e entrar nas suas vidas.

Aos meus pais **Atila e Luzia**, que sempre me apoiaram e tiveram papel fundamental em todos os momentos mais importantes de minha vida; além de serem meu exemplo de força, determinação, amor e perseverança para encarar a vida.

À minha irmã **Carol**, que sempre acreditou no meu sucesso antes mesmo de eu acreditar; e que sempre se alegrou com minhas conquistas como se fossem as dela. Ela é, com certeza, o presente mais especial que meus pais poderiam ter me dado.

Ao meu marido **Marco**, que sempre me apoiou nos meus planos mais insanos (profissionais ou pessoais), faz dos meus dias mais coloridos, e não mede esforços para realizar os meus sonhos. Obrigada por me ouvir, aconselhar, abraçar e cuidar.

E a Deus, por me dar forças para continuar.

RESUMO

Introdução: A hanseníase permanece predominante em países em desenvolvimento, onde a incidência de doenças imunomediadas é crescente. O objetivo do estudo foi avaliar o risco de adquirir hanseníase em pacientes em uso de imunossuppressores para o tratamento de doenças dermatológicas e reumatológicas, incluindo aqueles que receberam profilaxia para tuberculose latente (TBL). **Métodos:** Realizamos um estudo de coorte prospectivo de 2014 a 2019. O principal fator de risco foi a imunossupressão induzida por medicamentos, e o desfecho principal foi o diagnóstico de hanseníase. Foram realizadas reação em cadeia da polimerase (PCR) de amostras de sangue para detectar o *Mycobacterium leprae* e ensaio de imunoabsorção enzimática (ELISA) para o anticorpo anti- glicolípido antifenólico-I (anti-PGL-1). A razão de riscos (HRs) e curvas de sobrevivência foram avaliados. **Resultados:** Quatrocentos e cinco pacientes foram incluídos (268 imunossuprimidos e 137 imunocompetentes). Dez casos de hanseníase foram diagnosticados (9 em pacientes imunossuprimidos). Corticosteróides, abatacept ou inibidores do TNF estavam envolvidos em todos os casos de imunossupressão. A PCR previu hanseníase em 7 pacientes menos de 2 anos antes das manifestações clínicas. O uso de secuquinumabe e rituximabe em 2 pacientes foi eficaz no controle das reações hansênicas. Embora nenhum paciente que usou isoniazida tenha desenvolvido hanseníase, a profilaxia para TBL não teve influência no risco de hanseníase. Na análise multivariada, o modelo de riscos proporcionais de Cox mostrou que o contato domiciliar (HR = 29,6, 95% IC = 5,7-154), contato social (HR = 5,70, IC 95% = 1,6-21) e uma imunossupressão de alto grau (HR = 7,9; IC 95% = 1,5-41) foram fatores de risco significativos para o desenvolvimento da hanseníase. **Discussão e Conclusão:** Podemos concluir que pacientes em uso de imunossuppressores de alto grau, principalmente corticosteroides e anti-TNF, apresentam maior risco de desenvolver hanseníase do que

pacientes imunocompetentes. Uma história de contato familiar e social com hanseníase deve ser investigada cuidadosamente. Novas estratégias, como o tratamento profilático para pacientes PCR-positivos e o uso de imunossupressores modernos, devem ser estudadas, além de avaliações clínicas rigorosas e periódicas.

PALAVRAS-CHAVE: Infecção; Imunossupressão; Epidemiologia; Hanseníase; Rastreio.

ABSTRACT

Introduction: Leprosy remains prevalent in developing countries, where the incidence of immune-mediated diseases is rising. The aim of the study was to assess the risk of acquiring leprosy in patients using immunosuppressants for the treatment of dermatological and rheumatological diseases, including those who received prophylaxis for latent tuberculosis (LTB). **Methods:** We conducted a prospective cohort study from 2014 to 2019. The main risk factor was drug-induced immunosuppression, and the main outcome was the diagnosis of leprosy. There were performed polymerase chain reaction (PCR) of blood samples to detect *Mycobacterium leprae* and enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) for the anti-phenol-I-glycolipid antibody (anti-PGL-1). The hazard ratios (HR) and survival curves were assessed. **Results:** Four hundred and five patients were included (268 immunosuppressed and 137 immunocompetent). Ten leprosy cases were diagnosed (9 in immunosuppressed patients). Corticosteroids, abatacept or TNF inhibitors were involved in all cases of immunosuppression. PCR predicted leprosy in 7 patients less than 2 years before clinical manifestations. The use of secukinumab and rituximab in 2 patients was effective in controlling leprosy reactions. Although no patient who used isoniazid developed leprosy, prophylaxis for TBL had no influence on the risk of leprosy. In the multivariate analysis, Cox's proportional hazards model showed that home contact (HR = 29.6, 95% CI = 5.7-154), social contact (HR = 5.70, 95% CI = 1.6 -21) and high-grade immunosuppression (HR = 7.9; 95% CI = 1.5-41) were significant risk factors for the development of leprosy. **Discussion and Conclusion:** We can conclude that patients using strong immunosuppressants, mainly corticosteroids and anti-TNF, are at a higher risk of developing leprosy than immunocompetent patients. A history of family and social contact with leprosy should be carefully investigated. New strategies, such as prophylactic treatment for PCR-positive

patients and the use of modern immunosuppressants, must be studied, in addition to rigorous and periodic clinical evaluations.

KEYWORDS: Infection; Immunosuppression; Epidemiology; Hansen's disease; Tracking

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Primeiros sintomas da lepra no futuro rei Balduíno IV	19
Figura 2: Jesus cura leproso.....	20
Figura 3: S. Francisco e um leproso	21
Figura 4: Propagação mundial da hanseníase.....	22
Figura 5: Depoimento Oral.....	23
Figura 6: Distribuição geográfica dos casos novos de hanseníase	26
Figura 7: Garra ulnar.	28
Figura 8: Hanseníase tuberculóide	29
Figura 9: Classificação clínica, biológica e terapêutica da hanseníase	30
Figura 10: Hanseníase tuberculóide	31
Figura 11: Hanseníase virchowiana.....	32
Figura 12: Hanseníase dimorfa com lesões com aspecto em “queijo suíço”.	33
Figura 13: Pacientes com sequelas de hanseníase	34
Figura 14: Reação hansênica tipo 1.....	35
Figura 15: Baciloscopia positiva	37
Figura 16: Histopatológico corado com hematoxilina-eosina - Forma tuberculóide.....	39
Figura 17: Histopatológico corado com hematoxilina-eosina - Forma virchowiana	40
Figura 18: Histopatológico corado com Fite-Faraco - Forma virchowiana	40
Figura 19: PCR do presente estudo.	56
Figura 20: Fluxograma de inclusão dos pacientes.....	59
Figura 21: Curvas de Kaplan-Meier	70
Figura 22: Razões de risco (Hazard ratio).....	71

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Comparação das características dos pacientes imunossuprimidos e imunocompetentes	61
Tabela 2: Propriedades dos testes complementares para o rastreio da hanseníase.....	63
Tabela 3: Características clínicas principais dos pacientes com hanseníase.	64
Tabela 4: Análise dos principais riscos relativos relacionados à ocorrência de hanseníase.....	67
Tabela 5: Comparativo Objetivos x Conclusão	79

LISTA DE ABREVIACÕES E SIGLAS

ANTI-PGL-1 Anticorpo anti- glicolípido antifenólico tipo 1

CI *Confidence interval*

DD Hanseníase forma dimorfa-dimorfa

DNA *Deoxyribonucleic acid* (ácido desoxirribonucleico)

DO Densidade óptica

DT Hanseníase forma dimorfa- tuberculoide

DV Hanseníase forma dimorfa- virchoviana

ELISA Ensaio de imunoabsorção enzimática

HI Hanseníase forma indeterminada

HIV Vírus da Imunodeficiência Humana

HR Hazard ratios

HUB Hospital Universitário de Brasília

IB Índice baciloscópico

IC Intervalo de confiança

IL Interleucina

Ig Imunoglobulina

OMS Organização Mundial da Saúde

MB Multibacilar

MS Ministério da Saúde do Brasil

ND-O-BSA Octil dissacarídeo de albumina de soro bovino natural

PB Paucibacilar

PH → Potencial Hidrogênico

PCR *Polimerase Chain Reaction* (Reação em cadeia da polimerase)

PQT Poliquimioterapia

RLEP Par de iniciadores direcionado contra o elemento repetitivo

RR Risco relativo

HR Hazard ratio

SUS Sistema Único de Saúde

TB Tuberculose

TBL Tuberculose latente

TT Hanseníase forma tuberculoide

TNF Fator de necrose tumoral

VV Hanseníase forma virchoviana

WHO World Health Organization

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	18
1.1	HISTÓRICO.....	19
1.2	DEFINIÇÃO.....	23
1.3	EPIDEMIOLOGIA.....	24
1.4	FISIOPATOLOGIA.....	25
1.5	IMUNOLOGIA.....	27
1.6	QUADRO CLÍNICO E CLASSIFICAÇÃO.....	27
1.6.1	Hanseníase Tuberculóide.....	30
1.6.2	Hanseníase Virchowiana.....	31
1.6.3	Hanseníase Dimorfa.....	32
1.7	PROGRESSÃO DA DOENÇA.....	33
1.8	FATORES DE RISCO.....	35
1.9	DIAGNÓSTICO.....	36
1.9.1	Diagnóstico clínico.....	36
1.9.2	Diagnóstico bacteriológico.....	36
1.9.3	Diagnóstico Anatomopatológico.....	38
1.9.4	Diagnóstico imunológico.....	41
1.10	TRATAMENTO.....	41
1.10.1	Antibióticos de primeira linha:.....	41
1.10.2	Estratégias terapêuticas.....	42
1.11	DOENÇAS AUTO-IMUNES.....	43
1.11.1	PSORÍASE E ARTRITE PSORIÁSICA:.....	43
1.11.2	DOENÇAS BOLHOSAS AUTOIMUNES:.....	44
1.11.3	DOENÇAS REUMATOLÓGICAS AUTO-IMUNES:.....	45

1.12	INFECÇÕES NEGLIGENCIADAS E IMUNOSSUPRESSÃO	46
2	JUSTIFICATIVA	47
3	OBJETIVOS	49
3.1	OBJETIVO GERAL:	50
3.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS:.....	50
4	MÉTODOS	51
4.1	DESENHO DO ESTUDO:.....	52
4.2	MEDIÇÃO DE FATORES DE RISCO:.....	52
4.3	MEDIÇÃO DO DESFECHO PRINCIPAL.....	53
4.4	ELISA ANTI-PGLI	54
4.5	REAÇÃO EM CADEIA DA POLIMERASE PARA <i>M. LEPRAE</i>	55
4.6	TAMANHO AMOSTRAL	56
4.7	ANÁLISE ESTATÍSTICA	57
4.8	ÉTICA:	57
5	RESULTADOS	58
5.1	FATORES DE RISCO	66
6	DISCUSSÃO	72
7	CONCLUSÃO	77
8	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	80
9	ANEXOS	89
9.1	ANEXO 1: Termo de consentimento livre e esclarecido	90
9.2	ANEXO 2: Ficha Clínica.....	93

9.3	ANEXO 3: Folha de Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa da FM/UnB	96
9.4	ANEXO 4: Artigo Publicado no JEADV (Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology).....	99

1 INTRODUÇÃO

1.1 HISTÓRICO

A hanseníase é uma doença descrita desde a antiguidade, tendo se espalhado pelo mundo ao longo dos séculos. Os primeiros países a apresentar grandes aglomerados de hanseníase foram Índia, China e Egito, tendo sido evidenciado em textos antigos e em obras de arte. (REIBEL; CAMBAU; AUBRY, 2015) (Figuras 1-3).

No Antigo Egito há referências à hanseníase em hieróglifos de 1350 a.C., há mais de três mil anos. No entanto, a primeira descrição médica dessa doença foi encontrada em um tratado médico indiano, conhecido como Sushruta Samhita, datado de 600 AC. Na China, a primeira descrição clínica consistente com hanseníase foi relatada no século III a.C. (REIBEL; CAMBAU; AUBRY, 2015). Na Índia, foram encontrados 4 crânios com lesões características de hanseníase, datados do século II a.C. (ROBBINS et al., 2009).



Figura 1: Guilherme de Tiro (c. 1130-1186) descobre os primeiros sintomas da lepra no futuro rei Balduíno IV (1161-1185). Manuscrito da *Estoire de Eracles* - tradução francesa da História de Guilherme de Tiro. Iluminura, c. 1250, British Library, Londres.



Figura 2: Jesus cura leproso, Século 12 – Detalhe de Mosaico na Catedral de Assunção (Monreale, Sicília)

A primeira evidência biológica de hanseníase encontrada em humanos foi identificada graças ao uso da biologia molecular na paleontologia. O DNA de *Mycobacterium leprae* foi isolado de ossos de um esqueleto humano encontrado em uma sepultura perto de Jerusalém e datado do século I a.C. (REIBEL; CAMBAU; AUBRY, 2015). Durante muito tempo, analisar textos antigos era a única forma de fazer suposições sobre a disseminação progressiva do *M. leprae* pelo planeta. Acredita-se que a hanseníase tenha se difundido pelo Mediterrâneo através dos soldados gregos de Alexandre, o Grande, após sua



Figura 3: S. Francisco e um leproso. Giovanni Crespi, 1630 (Pinacoteca de Brera, Milão)

campanha militar na Índia. Esta hipótese está sendo questionada devido a dados epidemiológicos obtidos por estudos moleculares (MONOT et al., 2005). Duas hipóteses foram então aventadas para explicar a propagação mundial da hanseníase. A primeira hipótese sugere a origem da doença na África Oriental e propõe que a hanseníase tenha se espalhado simultaneamente para o Oriente (Ásia) e o Ocidente (Europa) antes de chegar às Américas e à África Ocidental, por meio da migração humana devido ao comércio de escravos e ao colonialismo. A segunda hipótese é mais consistente com os textos antigos e coloca a origem da hanseníase na Ásia (Figura 4). A doença teria então se difundido progressivamente em direção ao Ocidente, começando com a África Oriental, Europa e as Américas, alcançando por último chegar ao Ocidente da África (REIBEL; CAMBAU; AUBRY, 2015).

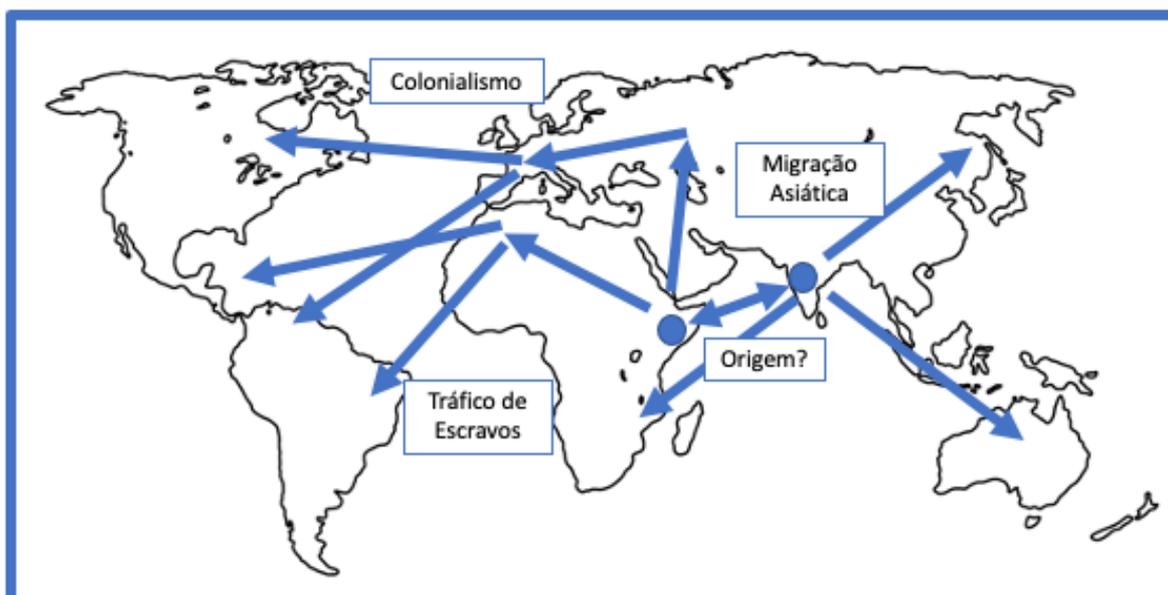


Figura 4: Propagação mundial da hanseníase - Adaptada de (MONOT et al., 2005): Círculos = Prováveis locais de origem; Setas = Prováveis sentidos de propagação

Até meados do século XX, os doentes no Brasil eram obrigados a abandonar suas casas e morar em leprosários, além de ter seus pertences queimados. Tal política visava muito mais o afastamento dos doentes do que um tratamento efetivo. Somente em 1962 a internação compulsória dos portadores deixou de ser obrigatória. Tratamentos foram desenvolvidos e a Organização Mundial da Saúde (OMS) passou a preconizar a poliquimioterapia (PQT) em 1981. Desde 1995, o Brasil oferece para os pacientes tratamento gratuito e o termo lepra e seus derivados foram proibidos nos documentos oficiais, em uma tentativa de reduzir o estigma da doença. Em muitos países desenvolvidos, a hanseníase já foi erradicada (BORENSTEIN et al., 2008; MATTOS; FORNAZARI, 2005).

Naquela época era o Dr. G. Fez exame, tudo, fez exame. Ai foram embora e depois de muito tempo ainda voltou já com a ambulância para pegar nós. Foram lá colher material, tudo, não é? (...) A ambulância era fechada, tipo de uma melancia: tipo de uma melancia só com uma venezianazinha assim do lado, só. Tudo fechado. Para não sair, decerto (...). Aquela coisa da doença! A doença era um bicho! (...) Tinham avisado:

- Nós vamos buscar vocês tal dia! (...)*
- Sim, mas nós vamos levar nossas coisas!*
- Não, não! Como vocês estão vocês embarcam no carro!*
- Não! Mas tem que levar roupa!*
- Não leve nada daí!*

Ai meu pai ainda pegou o documento da casa e guardou, não é? Guardou no bolso. Foi só o que aproveitou. O resto foi botado fogo na casa. Queimaram, não é? (...). Foi só virar as costas, derramaram gasolina lá, ou querosene, não sei o que foi e

botaram fogo. (...) O terreno era dos meus pais, é claro. Mas aí ele vendeu. Aí ficou aborrecido, não é, da vida, porque mataram uma casa boa, uma casa de material de coisa, não é? Queimaram (...). Foi tudo. Ficou galinha, ficou... Dentro da casa ficou farinha, ficou feijão, ficou aquelas coisas que... De lavrador. Que nós éramos lavradores, não é? Do ano todo. Tinha um caixão cheio de feijão, noutro caixão cheio de farinha. Aquilo ficou tudo, aquilo queimou tudo, tudo, tudo, as coisarada ficou tudo. Roupa, roupa (...), guarda-roupa queimaram tudo. Só ficou as quatro paredes. As paredes ficaram em pé. O resto foi tudo queimado.¹

Figura 5: Depoimento Oral (MATTOS; FORNAZARI, 2005).

O texto relatado na Figura 5, depoimento oral, narra retrospectivamente o momento em que um jovem, então com quinze anos de idade, foi levado de sua casa, no interior de Santa Catarina e junto com sua família, para o Hospital Colônia Santa Teresa, em 1940 (MATTOS; FORNAZARI, 2005).

1.2 DEFINIÇÃO

A hanseníase, doença originalmente chamada de lepra no Brasil, é uma infecção micobacteriana granulomatosa crônica que acomete principalmente a pele e os nervos periféricos (EICHELMANN et al., 2013). A doença é causada por bacilo intracelular

obrigatório, *Mycobacterium leprae* e *Mycobacterium lepromatosis* (JÖRG et al., 2016; SHU KURIZKY et al., 2020; WHO, 2016, 2019), que foi identificado em 1873 pelo médico norueguês Gerhard Henrik Armauer Hansen (EICHELMANN et al., 2013; MATTOS; FORNAZARI, 2005).

1.3 EPIDEMIOLOGIA

Em janeiro de 1953, o primeiro Comitê de Especialistas em Hanseníase da OMS se reuniu. No entanto, apenas em 1966 foram publicados os primeiros dados mundiais sobre a prevalência da doença. Na época, a OMS fez uma estimativa de uma prevalência global de 10.786.000 casos de hanseníase, ainda que ciente de que provavelmente os dados estivessem subestimados. A incidência global de casos de notificados entre 1960 e 1980 permaneceu estável, variando de 10 a 12 milhões (DHARMENDRA, 1985). A implementação e disseminação do uso da poliquimioterapia (PQT) a partir de 1982 colaboraram para uma importante redução do número de casos. Em 1991, a incidência global de pacientes com hanseníase caiu para 5,5 milhões (NOORDEEN; LOPEZ BRAVO; SUNDARESAN, 1992). A expectativa de manter esse grau de redução de casos fez com que os membros da 44ª sessão da Assembleia Mundial da Saúde aprovassem a resolução WHA 44.9 (Eliminação da hanseníase como problema de saúde pública até o ano 2000), ou seja, a diminuição da prevalência de hanseníase para um nível inferior a 1 caso por 10.000 população (WHO, 1991).

O número de casos de hanseníase detectados por ano a entre 2000 e 2006 sofreu uma significativa queda: em 2000 foram um total de 719.219 pacientes com casos enquanto que em 2006 caiu para 265.661. Essa redução ocorreu principalmente a queda de número de casos de hanseníase em regiões de alta prevalência, ou seja, sudeste da Ásia e África. No

entanto, a queda de incidência não permaneceu tão intensa nos outros anos; tendo diminuído de 265.661 em 2006 para apenas 215.656 em 2013 (REIBEL; CAMBAU; AUBRY, 2015).

Os programas nacionais de hanseníase adotaram a Estratégia Global para Hanseníase 2016-2020. A estratégia consiste em 3 pilares principais incluindo uma maior autonomia governamental dos países atingidos, redução da prevalência da doença e redução da discriminação (WHO, 2016).

Em 2018, 208.619 novos casos de hanseníase foram detectados em todo o mundo e o Brasil registrou 28.660 novos casos. Os dados mostram que a hanseníase ainda é um problema relevante em regiões ainda em desenvolvimento, especialmente o Brasil. O fato torna-se mais preocupante se considerarmos a provável subnotificação da doença no território nacional. O sistema de informação e a estrutura dos atendimentos no Sistema Único de Saúde (SUS) estão em constante transformação, mas ainda há um longo caminho para atenção integral adequada ao paciente com hanseníase (WHO, 2019) (Figura 6).

1.4 FISIOPATOLOGIA

A transmissão da hanseníase provavelmente se dá por via respiratória, através de expectoração ou secreções nasais entre humanos. No entanto outras vias ainda não foram excluídas, bem como o papel da transmissão zoonótica (REIBEL; CAMBAU; AUBRY, 2015). Estudos experimentais em camundongos indicaram a via respiratória como uma potencial porta de entrada para bacilos ao invés da via digestiva ou percutânea. No entanto, nenhum modelo fisiopatológico foi estabelecido até o momento (PALLEN; MCDERMOTT. R D, 1986; REES; MCDOUGALL, 1977).

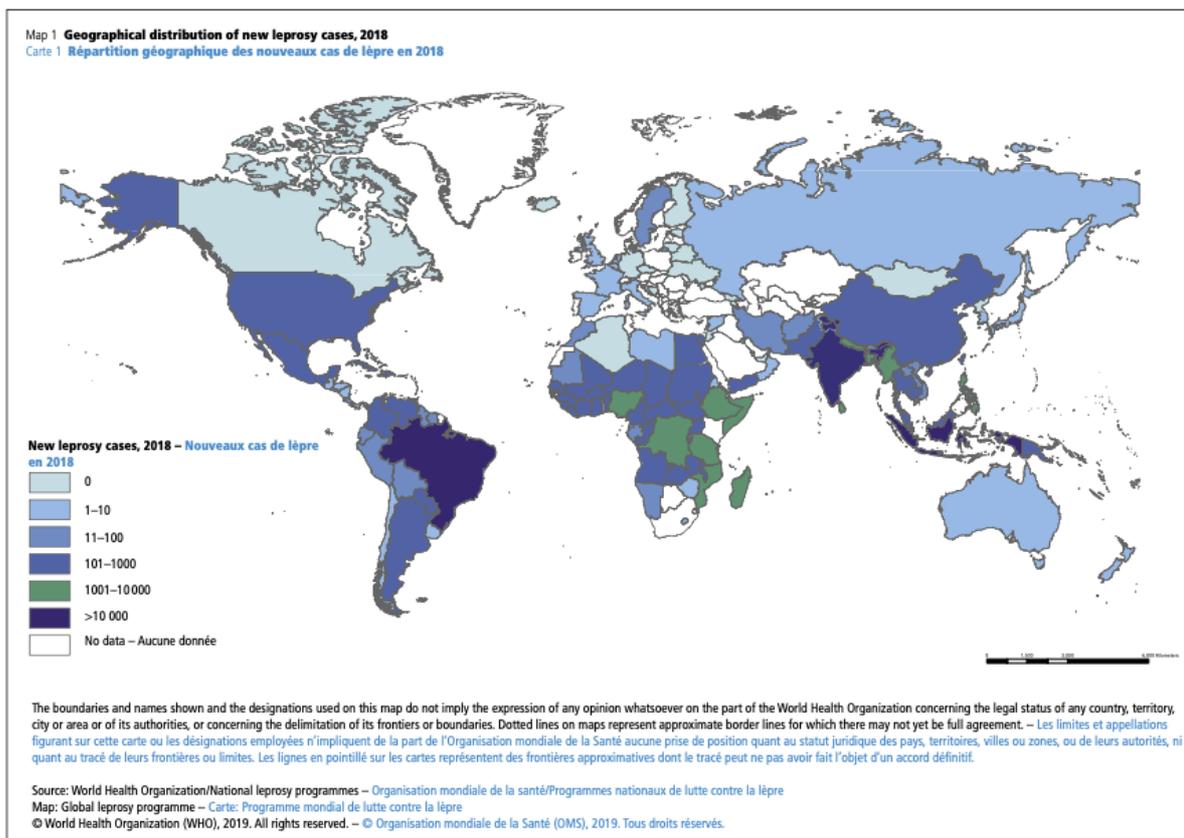


Figura 6: Distribuição geográfica dos casos novos de hanseníase em 2018. (OMS, 2019)

O período de incubação da hanseníase é duvidoso devido ao caráter insidioso da doença e ao atraso diagnóstico reportado em diversas situações. Já foram relatados diferentes períodos de incubação: longos de até 30 anos, e muito curtos em crianças entre 3 e 6 meses de idade (SUZUKI et al., 2010). Os períodos de incubação relatados apresentaram uma variação de 2,9 a 5,3 anos para pacientes com a hanseníase forma tuberculóide (TT); e de 9,3 a 11,6 anos para pacientes com hanseníase forma virchowiana (VV). Os pacientes com HV pura tendem a percorrer longos períodos de doença assintomática (REIBEL; CAMBAU; AUBRY, 2015).

Pacientes de áreas endêmicas são provavelmente contaminados durante a infância, porém a doença geralmente é detectada na idade adulta. Os mecanismos que determinam a transição da infecção latente para a infecção sintomática ainda não foram estabelecidos;

tornando impossível um entendimento claro da fisiopatologia da hanseníase (REIBEL; CAMBAU; AUBRY, 2015).

1.5 IMUNOLOGIA

A imunologia é um aspecto muito importante no estudo da hanseníase, uma vez que a resposta imunológica do hospedeiro determina a forma clínica da doença. A apresentação clínica está diretamente relacionada com a capacidade da resposta imunológica do hospedeiro (REIBEL; CAMBAU; AUBRY, 2015).

A forma TT é consequente de alta imunidade celular, com uma forte resposta imune do tipo Th1, o que limita a progressão da doença para lesões cutâneas, mas acarreta um dano neural em grande parte dos acometidos. Nesses casos, a resposta humoral é limitada (REIBEL; CAMBAU; AUBRY, 2015).

Já a hanseníase VV é caracterizada por uma baixa imunidade celular e uma resposta humoral predominante, caracterizada por uma prevalência de resposta Th2 humoral predominante (alta produção de anticorpos IgG ou IgM). Tal resposta imunológica leva a um controle inadequado de uma micobactéria intracelular e à multiplicação descontrolada dos bacilos. A hanseníase pode ocorrer em todas as idades, mas a maioria dos pacientes não adquire a doença, mesmo após um contato prolongado com pacientes portadores de *M. leprae* (JACOBSON; KRAHENBUHL, 1999).

1.6 QUADRO CLÍNICO E CLASSIFICAÇÃO

As manifestações clínicas são fortemente dependentes da resposta imune do indivíduo (FRADE et al., 2017; LIMEIRA et al., 2013). O *M. leprae* tem tropismo pela pele e células de Schwann dos nervos periféricos. O quadro neural se caracteriza inicialmente por

uma neurite sensorial, mas quando não tratado pode evoluir para distúrbios motores mais graves. São consideradas sequelas frequentes de hanseníase: úlceras plantares, lesões ósseas líticas (falanges, nariz, falanges, etc.) e paralisias (nervo ulnar, lagoftalmo) (Figura 7). Essas sequelas já eram descritas como parte do quadro clínico da hanseníase há muitos séculos (SANSARRICQ, 1995).



Figura 7: Garra ulnar.

A fase inicial da hanseníase, conhecida como fase indeterminada (HI), pode apresentar vários sinais clínicos específicos, dificultando o diagnóstico da doença (REIBEL; CAMBAU; AUBRY, 2015). Após a fase HI, os pacientes passam a apresentar formas distintas de manifestação clínica, então dividida em formas polares: a hanseníase tuberculóide (Figura 8) e a hanseníase lepromatosa ou virchowiana. A Classificação de Ridley e Jopling define 5 apresentações clínicas da hanseníase: hanseníase tuberculóide polar (TT), hanseníase dimorfa tuberculóide (DT), hanseníase dimorfa-dimorfa (DD), hanseníase dimorfa

virchowiana (DV) e hanseníase virchowiana polar (VV) (Figura 9). A hanseníase TT é caracterizada por lesões localizadas. Já a forma VV é caracterizada por infiltração bacilar difusa. Apresentações clínicas com características variadas podem ocorrer na forma DD, onde os pacientes podem apresentar características das formas TT e VV; e pode ser subclassificada como formas DT e DV (GURUNG et al., 2019; RIDLEY; JOPLING, 1966).



Figura 8: Hanseníase tuberculóide - Fonte:(OMS, 2016)

A Organização Mundial da Saúde (OMS) adotou outra classificação para facilitar a escolha do tratamento: paucibacilar (PB) e multibacilar (MB). A hanseníase PB é definida pela presença de 1 a 5 lesões cutâneas e / ou 1 nervo comprometido; enquanto a hanseníase MB é caracterizada pela presença de mais de 5 lesões cutâneas ou nervos comprometidos (WHO, 2012). A relação entre as diferentes classificações das apresentações clínicas de hanseníase está representada na Figura 9.

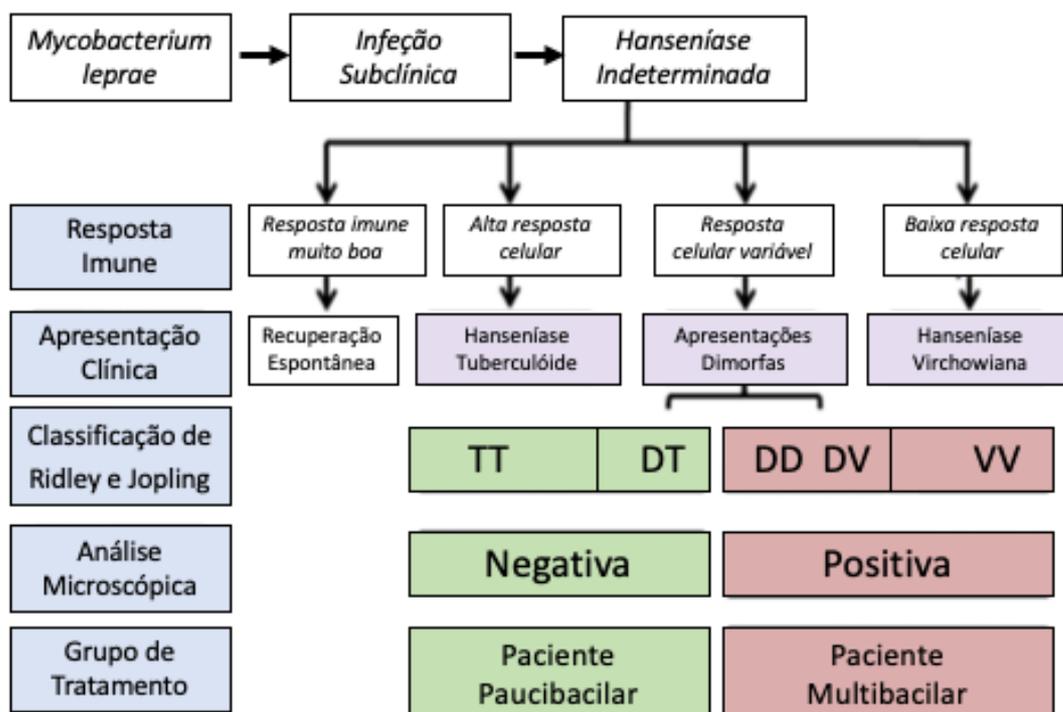


Figura 9: Classificação clínica, biológica e terapêutica da hanseníase – Adaptada de (REIBEL; CAMBAU; AUBRY, 2015): hanseníase tuberculóide polar (TT); hanseníase dimorfa tuberculóide (DT); hanseníase dimorfa-dimorfa (DD); hanseníase dimorfa virchowiana (DV) e hanseníase virchowiana polar (VV)

1.6.1 Hanseníase Tuberculóide

A hanseníase TT é caracterizada por manifestações cutâneas e dano neural. As lesões cutâneas incluem grandes máculas hipocrômicas com bordas bem delimitadas, que podem estar infiltradas, ou grandes placas espessadas e infiltradas. A forma TT se manifesta com poucas lesões com hipossensibilidade ou totalmente anestésicas. A lesão neural geralmente é observada próximo das lesões cutâneas e está associada a comprometimento sensorial e/ou motor (REIBEL; CAMBAU; AUBRY, 2015) (Figura 10).



Fonte: Instituto Lauro Souza Lima.

Figura 10: Hanseníase Tuberculóide - Fonte: (MINISTÉRIO DA SAÚDE DO BRASIL, 2017)

1.6.2 Hanseníase Virchowiana

As lesões cutâneas iniciais são manchas hipocrômicas pequenas com bordas mal definidas. Quando não tratadas, elas evoluem para pápulas ou nódulos acastanhados, conhecidos como leproma. Pacientes com forma VV apresentam um grande número de lesões, bilaterais e simétricas, que podem se manifestar na pele de todo o corpo, sendo mais frequente na face, lóbulos das orelhas, dedos das mãos e dos pés. As lesões costumam não ter perda de sensibilidade. O dano neural periférico costuma ser difuso, bilateral e simétrico; podendo manifestar-se como espessamento de nervo periférico, comprometimento sensorial e/ou motor (REIBEL; CAMBAU; AUBRY, 2015) (Figura 11).



Fontes: Foto a: Prof. Dr. Marco Andrey Cipriani Frade. Fotos b, c e d: Instituto Lauro Souza Lima.

Figura 11: Hanseníase virchowiana - Fonte: (MINISTÉRIO DA SAÚDE DO BRASIL, 2017)

1.6.3 Hanseníase Dimorfa

A hanseníase DD é definida por manifestações clínicas intermediárias entre as duas formas polares. Sua classificação é feita de acordo com o número de manifestações clínicas compatíveis com lesões tuberculóides ou virchowianas. A apresentação DT da hanseníase é caracterizada pela presença de várias manchas grandes assimétricas com perda de sensibilidade ou infiltração da pele. A apresentação DD se manifesta como várias lesões anulares sem perda de sensibilidade com bordas mal delimitadas. A forma DV é caracterizada pela presença de mais de 10 lepromas bilaterais sem perda de sensibilidade e lesões anulares (BOURÉE; DE CARSLADE, 2012) (Figura 12).



Figura 12: Hanseníase Dimorfa com lesões com aspecto em “queijo suíço”.

1.7 PROGRESSÃO DA DOENÇA

A hanseníase é uma doença de progressão lenta. O acometimento neurológico leva a complicações crônicas, como perda de sensibilidade, atrofia muscular, deformações e feridas crônicas nas mãos e nos pés, muitas vezes irreversíveis. Em 2012, 6,2% dos pacientes recém-diagnosticados já manifestavam deficiência de grau 2 de acordo com a escala da OMS (WHO, 2019). Tal fato denota um difícil acesso à saúde sofrido por essas populações e um atraso diagnóstico (Figura 13).



Figura 13: Pacientes com sequelas de hanseníase - Fonte: (OMS, 2016)

As reações hansênicas são complicações agudas relacionadas à resposta imune do paciente. A reação do tipo 1 é conhecida como reação reversa (Figura 14) e a reação do tipo 2 como eritema nodoso hansênico. Essas reações ocorrem devido à ativação / reativação do sistema imunológico, acarretando sintomas de inflamação intensa. Os pacientes podem apresentar reações hansênicas antes do diagnóstico da doença, durante o tratamento ou após a conclusão do tratamento adequado (REIBEL; CAMBAU; AUBRY, 2015).

De 15 a 65% dos pacientes com hanseníase apresentam sequelas neurais durante o curso da doença, sendo a maioria delas na vigência de reações hansênicas (BRITTON; LOCKWOOD, 2004).



Figura 14: Reação hansênica tipo 1.

1.8 FATORES DE RISCO

Não há relação entre a hanseníase e outras doenças infecciosas (incluindo HIV), ao contrário de doenças como a tuberculose (HARRIES; MAHER; GRAHAM, 2004; KAR; SHARMA, 2007) Estima-se que alguns pacientes tenham predisposição genética a contrair hanseníase, porém poucos genes foram validados em grandes estudos e em várias populações (GASCHIGNARD; SCURR; ALCAÏS, 2013). Dentre os genes que predispõe ao risco de hanseníase, podemos citar o gene co-regulado de Parkin: uma região do cromossomo 6 que regula a expressão dos genes PARK2 e PACRG. A função do gene PACRG ainda é desconhecida. O gene PARK2 que codifica a parkin está envolvido na ubiquitação (uma das vias de degradação de proteínas celulares) e é responsável por algumas manifestações clínicas da doença de Parkinson (DE LÉSÉLEUC et al., 2013; MIRA et al., 2004).

1.9 DIAGNÓSTICO

1.9.1 Diagnóstico clínico

O histórico clínico do paciente é o primeiro indicador diagnóstico, principalmente se o paciente é de país endêmico e tem história de contato com pessoas com hanseníase. Manchas na pele com alteração de sensibilidade geralmente são o sinal típico de hanseníase, uma vez que outras condições dermatológicas não costumam apresentar distúrbios sensoriais. Noventa por cento dos pacientes apresentam manifestação dermatológica da doença, enquanto apenas 10% apresentam sinais neurológicos isolados. (FLAGEUL, 2011).

A avaliação clínica das lesões cutâneas e dos danos neurais deve ser realizada por um profissional experiente, uma vez que tal avaliação irá acarretar na classificação da doença, o que leva a escolha de um tratamento adequado, determina a infecciosidade do paciente e ajuda a prevenir possíveis sequelas e reações hansênicas.

Análises microbiológicas e patológicas devem ser realizadas sempre que disponíveis para amparar o diagnóstico clínico.

1.9.2 Diagnóstico bacteriológico

1.9.2.1 Amostras

É recomendável se obter amostras de tecido ou linfa de lesões cutâneas, uma vez que o *M. leprae* tem um tropismo para a pele. A baciloscopia consiste no exame da linfa, geralmente extraída de lesões cutâneas ou lóbulo da orelha ou cotovelos; e é um exame rápido, não muito invasivo, porém necessita de um técnico experiente tanto na coleta como na análise. O resultado usualmente é negativo para as formas PB e positivo em formas MB. A biópsia de pele pode ser feita com punch ou lâmina de bisturi, e consiste em coletar amostra

de tecido para realizar exame anatomopatológico e testes moleculares (REIBEL; CAMBAU; AUBRY, 2015).

1.9.2.2 Análise microscópica e bacilo álcool-ácido resistente

O *M. leprae* não cresce em culturas *in vitro*, fazendo da pesquisa por bacilos álcool-ácido resistentes com microscopia óptica o método de diagnóstico padrão (WHO, 2012). A baciloscopia consiste em um teste de esfregaço de linfa de tecido ou suspensão de células de biópsia que, após serem esmagados e espalhados na lâmina, são avaliados com a técnica de coloração de Ziehl-Neelsen. Os bacilos adquirem uma cor fúcsia sobre um fundo azulado (Figura 15).

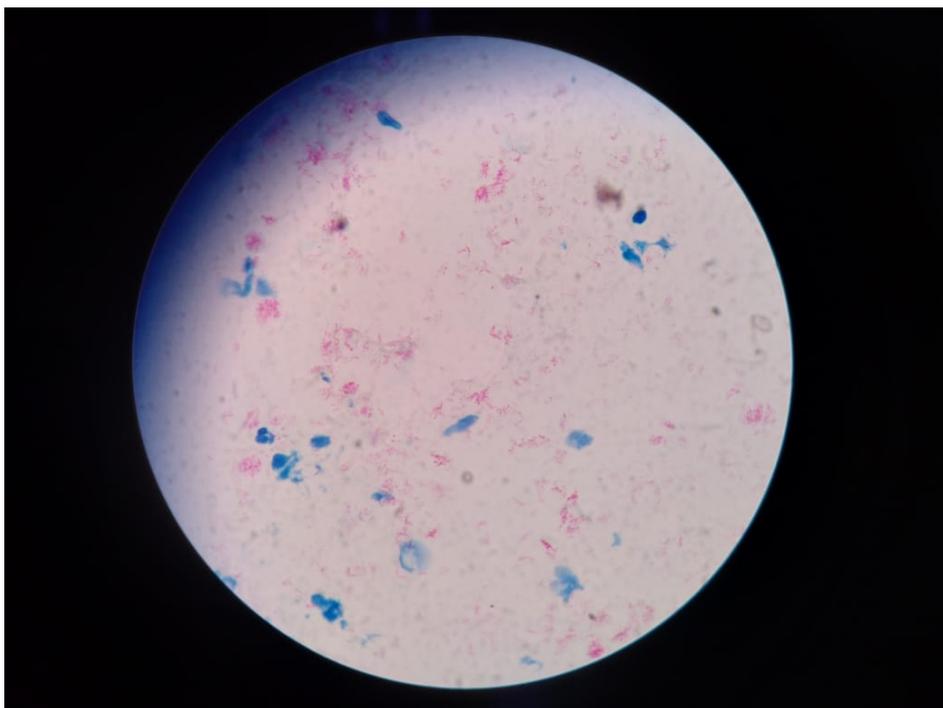


Figura 15: Baciloscopia positiva, com formação de globias (Imagem gentilmente cedida pelo Mestre Carlos Augusto Felipe de Sousa)

O índice baciloscópico (IB) corresponde ao número de bacilos contidos em cada campo microscópico, e é calculado utilizando o índice de Ridley para linfa extraída de lóbulo da orelha e lesões cutâneas (RIDLEY, 1967). A hanseníase TT está associada a um IB

negativo, enquanto na forma VV, o IB é positivo, sempre maior do que 2, com os bacilos agrupados para formar globias. Pacientes em tratamento têm um IB decrescente, mas muitos pacientes com um IB alto (maior que 4) ainda tem um IB positivo no final do tratamento (a negatificação de resíduos bacilares inviáveis pode demorar anos); além de terem um risco maior de recidiva e transmissão (GELBER; BALAGON; CELLONA, 2004).

1.9.2.3 Técnicas moleculares

A detecção do DNA do *M. leprae* é feita pela técnica de Reação em Cadeia da Polimerase (PCR). A sensibilidade da PCR em pacientes com IB positivo é alta (próxima de 100%), porém é significativamente menor em pacientes com IB negativo. Os valores de sensibilidade diferem entre os estudos, podendo variar de 87% a 100% para pacientes com hanseníase VV e de 30% a 83% para pacientes com a forma TT (MARTINEZ et al., 2014). A sensibilidade da PCR possibilita a confirmação do diagnóstico de hanseníase, destacando a presença do DNA do *M. leprae* nas lesões (CAMBAU et al., 2012; FLAGEUL, 2011; TORRES et al., 2003).

1.9.3 Diagnóstico Anatomopatológico

Na hanseníase TT, o exame anatomopatológico de lesão de pele apresenta infiltrações nodulares e histiolinfocíticas ao redor dos anexos e nervos; podendo apresentar uma infiltração ou até destruição dos nervos e glândulas sudoríparas, o que leva a lesões com hipoestesia/anestesia e anidrose (Figura 16). A visualização de bacilos é rara tanto na forma TT como DT (REIBEL; CAMBAU; AUBRY, 2015).

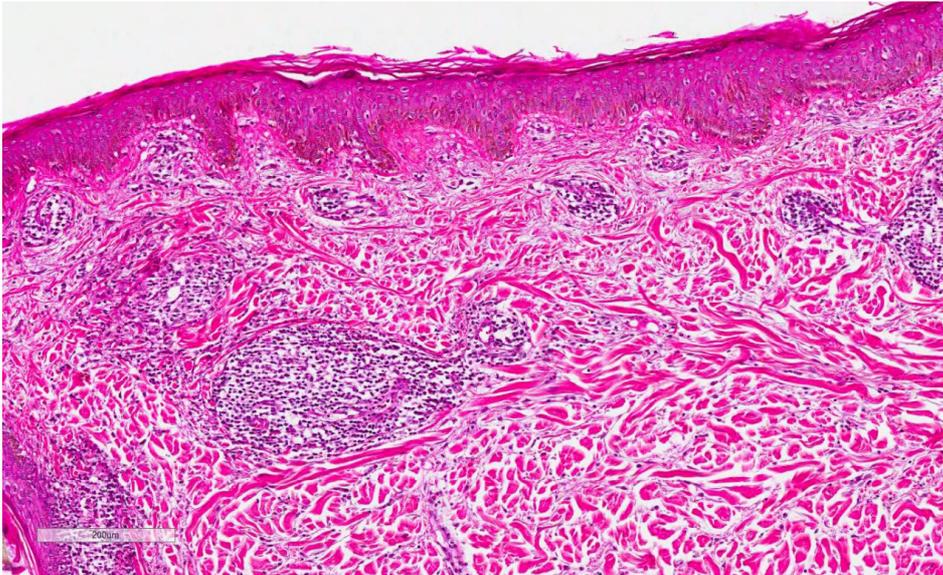


Figura 16: Histopatológico corado com hematoxilina-eosina de biopsia de doente com hanseníase na forma tuberculóide: Infiltrados granulomatosos bem definidos (Imagem gentilmente cedida pelo Mestre Gustavo Henrique Soares Takano)

Na hanseníase VV, as infiltrações são repletas de células de Virchow (histiócitos com citoplasma espumoso), podendo estar ao redor de pelos, anexos e nervos, porém sem invadi-los. As infiltrações são separadas da parte superficial da derme pela faixa de Unna (Figura 17 e 18). A visualização de bacilos é frequente nas formas VV e DV, comumente formando globias na forma VV (Figura 18) (FLAGEUL, 2011; REIBEL; CAMBAU; AUBRY, 2015).

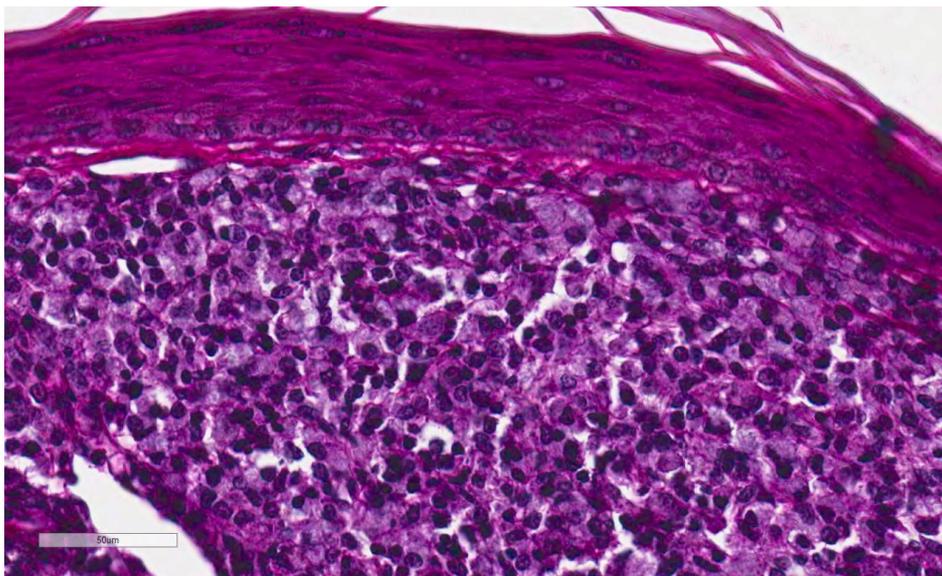


Figura 17: Histopatológico corado com hematoxilina-eosina de biopsia de doente com hanseníase na forma virchowiana: Infiltrados completamente desorganizados de histiócitos espumosos e faixa de Unna (Imagem gentilmente cedida pelo Mestre Gustavo Henrique Soares Takano)

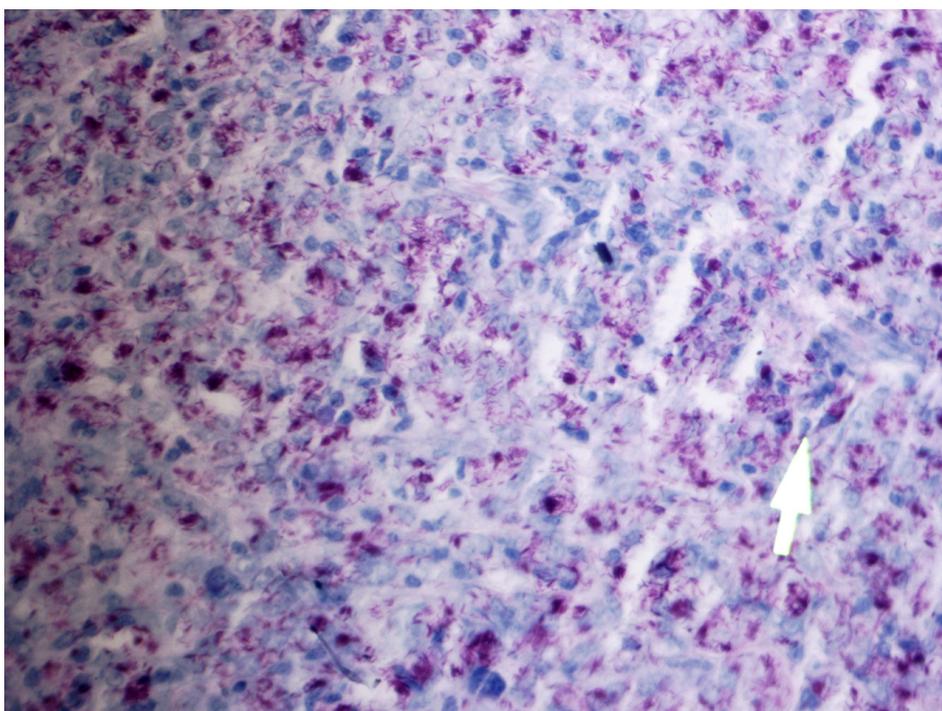


Figura 18: Histopatológico corado com Fite-Faraco de biopsia de doente com hanseníase na forma virchowiana: Múltiplos bacilos, com formação de globias (Imagem gentilmente cedida pelo Mestre Gustavo Henrique Soares Takano)

1.9.4 Diagnóstico imunológico

A infecção pelo *M. leprae* leva a uma resposta humoral caracterizada por anticorpos não protetores. O glicolípido fenólico-1 (PGL-1) é um antígeno de parede celular específico do *M. leprae*, e foi estudado para fins de teste de diagnóstico. O teste de ELISA já foi utilizado em vários estudos epidemiológicos para detectar IgM anti-PGL₁, e, mais recentemente, para detectar IgM anti-PGL₁ e IgG anti-LID1 (proteína de fusão específica para *M. leprae*) (DUTHIE et al., 2014). Os testes sorológicos não costumam ser utilizados de rotina devido a sua baixa sensibilidade, especialmente para apresentações PB [(GURUNG et al., 2019; SINHA et al., 2004).

1.10 TRATAMENTO

O *M. leprae*, assim como as outras micobactérias, é naturalmente resistente à maioria dos antibióticos geralmente prescritos devido à grande quantidade de lipídios em sua parede celular, o que dificulta a penetração de antibióticos, principalmente os hidrofílicos (betalactâmicos, ácido fusídico, glicopeptídeos e cloranfenicol).(JACOBSEN; LEVY, 1973). Os antibióticos de primeira linha para tratamento de hanseníase são: rifampicina, clofazimina e dapsona.

1.10.1 Antibióticos de primeira linha

A dapsona foi o primeiro dos antibióticos de primeira linha a ser descoberto, e foi um marco importante no tratamento da hanseníase. A dapsona é um antibiótico sulfamida e teve sua atividade antimicobacteriana demonstrada pela primeira vez no tratamento da tuberculose em 1940. Nesse ano, a empresa Parke-Davies sintetizou o agente derivado da dapsona, Promin®, o que levou a pesquisas coordenadas pelo médico Guy Faget, responsável pela colônia nacional de leproso dos Estados Unidos em Carville (Louisiana), e à descoberta

do primeiro tratamento eficaz contra a hanseníase, mais de 60 anos após a identificação do agente causador da doença (FAGET; POGGE; ET AL, 1946).

A clofazimina, também chamada de B663 ou Lamprene®, é uma fenazina sintetizada em 1956. Inicialmente, foi usada no tratamento de tuberculose e, posteriormente, no tratamento da hanseníase (BROWNE; HOGERZEIL, 1962).

Assim como todos os outros tratamentos para hanseníase, a rifampicina foi primeiramente utilizada no tratamento para tuberculose. Em 1970, foram conduzidos os primeiros ensaios clínicos sobre eficácia da rifampicina contra cepas de *M. leprae* resistentes à dapsona. Os primeiros estudos propuseram uma dose diária de 600 mg de rifampicina (REES; PEARSON; WATERS, 1970), mas em 1982 a OMS recomendou uma dose mensal. Tal recomendação ocorreu porque não foi comprovada uma melhor eficácia da dose diária de 600 mg de rifampicina em comparação com a dose mensal de 600 mg (WATERS et al., 1978), e pelo fato de, na época, a rifampicina ser mais cara do que a dapsona, apesar de ser o mais eficaz medicamento contra o *M leprae* (atividade bactericida).

1.10.2 Estratégias terapêuticas

A poliquimioterapia (PQT) foi preconizada como o tratamento padrão da tuberculose desde a década de 1970, mas seu uso no tratamento da hanseníase só foi recomendado pela OMS em 1982 (WHO, 2006).

A duração do tratamento é muito importante para o sucesso do mesmo, uma vez que são observadas recidivas quando o tratamento não é longo o suficiente (WHO, 2012). O tratamento de pacientes MB deve ter a duração de 12 meses. Pacientes categorizados pela Classificação de Ridley e Jopling como formas VV, DV e DD pertencem a esse grupo de tratamento (RIDLEY; JOPLING, 1966).

Já o tratamento de pacientes PB (classificados como hanseníase indeterminada, TT e DT) deve ter a duração de 6 meses. Apesar de muitos pacientes que apresentam apenas uma lesão tenham um grande potencial de cura espontânea, a OMS recomenda administrar o mesmo tratamento, porque não há como prever quais pacientes evoluirão para cura nem método diagnóstico para confirmá-la (REIBEL; CAMBAU; AUBRY, 2015).

1.11 DOENÇAS AUTO-IMUNES

1.11.1 PSORÍASE E ARTRITE PSORIÁSICA

A psoríase é uma doença dermatológica de etiologia multifatorial que reduz, de forma substancial a qualidade de vida dos pacientes acometidos. Trata-se de uma doença crônica, sistêmica, inflamatória e imunomediada, cujas principais manifestações clínicas se apresentam na pele e articulações (LANGHAM et al., 2011; MENTER et al., 2019; REICH, 2012). Alguns fatores genéticos estão envolvidos, mas a elicitação da resposta imune baseada na resposta Th1 e Th17, com grande influência do fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), interleucina 17 (IL-17), interleucina 23 (IL-23), dentre outros foi detectada em pacientes com doença ativa. Em última análise ocorre uma aceleração do ciclo de vida dos queratinócitos, aumento da vascularização dérmica que cursa com lesões em placas, descamativas e que podem apresentar sangramentos à curetagem (sinal do orvalho sangrento) (MYERS; GOTTLIEB; MEASE, 2006).

O tratamento da doença consiste em atuação não sistêmica com corticosteroides e fototerapia, nas terapias não imunossupressoras sistêmicas como os retinóides e principalmente e no bloqueio da resposta imunológica relacionada. Imunossupressores com ação ampla como o metotrexato e a ciclosporina são medicações úteis para o tratamento da psoríase. Mais recentemente, os imunobiológicos visam bloquear citocinas inflamatórias como o TNF- α , a IL-17 e a IL-23, alcançando resultados até então não observados com outras

terapias, incluindo casos refratários (ARNONE et al., 2019; GOLBARI; PORTER; KIMBALL, 2018; SOCIEDADE BRASILEIRA DE DERMATOLOGIA, 2012).

Essas citocinas estão também relacionadas na resposta imunológica fisiológica do paciente. O TNF- α , por exemplo, age de forma importante na formação dos granulomas e no controle infeccioso e patogênico das infecções micobacterianas. A IL-17 parece ter um efeito mais local, incluindo o controle de infecções fúngicas (ARMSTRONG et al., 2017; MYERS; GOTTLIEB; MEASE, 2006).

1.11.2 DOENÇAS BOLHOSAS AUTOIMUNES

As doenças bolhosas adquiridas têm mecanismo patogênico multifatorial que consiste na existência de uma predisposição genética e exposição a diversos estímulos ambientais. Esta interação resulta na elicitação da resposta imunológica baseada principalmente no polo Th2 e no recrutamento de linfócitos B CD20+ (HAMMERS; STANLEY, 2016).

As doenças bolhosas são classificadas de acordo com suas características clínicas, epidemiológicas e histopatológicas. Os pênfigos são caracterizados pela clivagem intraepidérmica. O depósito de IgG e C3 nos desmossomos (mais precisamente nas desmogleínas), proteínas importantes para a adesão dos queratinócitos, causa perda da continuidade epidérmica com geração de bolhas acantolíticas nos pênfigos. O pênfigo foliáceo, comum no Brasil em sua forma endêmica, resulta de uma clivagem mais superficial enquanto o pênfigo vulgar resulta de uma clivagem logo acima da camada basal epidérmica (HAMMERS; STANLEY, 2016).

Os penfigóides, a dermatite herpetiforme, a dermatite por IgA linear, o lúpus cutâneo, dentre outros resultam em uma clivagem dermoepidérmica gerando bolhas mais profundas. O depósito imunológico depende da etiologia da doença, mas está na camada basal da epiderme.

A epidermólise bolhosa adquirida consiste na clivagem subepidérmica, mais precisamente com a destruição da fisiologia do colágeno VII (AMBER et al., 2018).

Apesar do mecanismo etiopatogênico diverso todas as doenças citadas acima resultam do depósito de autoanticorpos nas estruturas do tecido cutâneo (SASCHENBRECKER et al., 2019). O tratamento consiste no bloqueio desta resposta humoral e tem como primeira linha o uso de corticosteroides sistêmicos em doses imunossupressoras. Drogas imunomoduladoras como a dapsona podem ser utilizadas como poupadores. Outros imunossupressores de ação ampla como a ciclofosfamida, a azatioprina e o micofenolato de mofetila também têm boa atuação. Mais recentemente imunobiológicos com ação específica anti CD20+ têm sido utilizados com grande sucesso e perfil de efeitos colaterais mais seguro quando comparado aos corticosteroides (YAMAGAMI, 2018).

1.11.3 DOENÇAS REUMATOLÓGICAS AUTO-IMUNES

As doenças reumatológicas autoimunes vêm apresentando incidência elevada nos últimos anos, principalmente em países desenvolvidos. Algumas destas doenças como a artrite psoriásica e o lúpus apresentam mecanismos fisiopatológicos que se sobrepõem às doenças dermatológicas como a psoríase e os pênfigos, respectivamente. Por isso, muitas das drogas usadas no tratamento dessas doenças são semelhantes, como os corticosteroides e imunobiológicos. A grande diferença das doenças reumatológicas consiste no seu caráter mutilante, o que leva o clínico a visar níveis mais elevados de imunossupressão para o bloqueio total da resposta inflamatória e clínica da doença, o que nem sempre é visado na dermatologia (ARMSTRONG et al., 2017; YAMAGAMI, 2018).

1.12 INFECÇÕES NEGLIGENCIADAS E IMUNOSSUPRESSÃO

Ainda não se sabe se a imunossupressão é um fator de risco relevante para a hanseníase, mas esta interfere de forma importante no manejo da mesma, pois os pacientes imunossuprimidos não podem receber vacina pelo bacilo Calmette-Guérin (BCG) para profilaxia da hanseníase (SCHURING et al., 2009). No início da epidemia de HIV, pensava-se que a imunossupressão adquirida não interferia no curso da hanseníase, mas hoje concordase que essa co-infecção possa aumentar a frequência das reações hansênicas (USTIANOWSKI; LAWN; LOCKWOOD, 2006). A hanseníase ainda é uma doença prevalente em países em desenvolvimento, e a incidência de doenças imunomediadas tem aumentado rapidamente (JÖRG et al., 2016). O uso de imunossupressores e imunobiológicos implica na necessidade de novos estudos epidemiológicos neste assunto.

2 JUSTIFICATIVA

A hanseníase é uma doença endêmica no Brasil e o diagnóstico precoce é a melhor forma para quebrar a cadeia de transmissão e evitar incapacidades. As doenças autoimunes estão entre as morbidades que mais crescem nas últimas décadas, em parte pela maior expectativa de vida da população e em parte pelo estilo de vida adotado. O tratamento destas doenças consiste, via de regra, no bloqueio da resposta imunológica gerada. Este bloqueio pode ser alcançado com medicações de ação ampla como os corticosteroides e por medicações com alvo específico como os imunobiológicos.

A maior popularização do tratamento imunobiológico no Brasil traz preocupações diferentes do que se observa em países desenvolvidos, sítio de desenvolvimento destas medicações. Não se sabe ao certo o efeito da imunossupressão em larga escala em doenças negligenciadas como a tuberculose, a hanseníase e a leishmaniose. Estudos detalhados das populações específicas são necessários como medida importante de saúde pública.

3 OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL

O objetivo do presente estudo foi medir o risco de hanseníase em pacientes em uso de imunossuppressores sistêmicos para o tratamento de doenças dermatológicas e reumatológicas, incluindo aqueles que receberam profilaxia para tuberculose latente (TBL). Também avaliamos o desempenho da reação em cadeia da polimerase no sangue (PCR) e sorologia como preditores de hanseníase.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Medir o risco relativo de hanseníase em pacientes imunossuprimidos
- Medir a razão de risco de hanseníase em pacientes imunossuprimidos levando-se em consideração o tempo de imunossupressão por meio de análise multivariada
- Descrever características epidemiológicas da população estudada
- Descrever a evolução clínica do tratamento da hanseníase em pacientes imunossuprimidos.

4 MÉTODOS

4.1 DESENHO DO ESTUDO

O estudo foi realizado no Hospital Universitário de Brasília (HUB), uma unidade de saúde terciária localizada na região Centro-Oeste do Brasil. O tratamento imunossupressor foi o principal fator de risco e o diagnóstico de hanseníase foi o principal desfecho. Realizamos um estudo de coorte prospectivo de janeiro de 2014 a dezembro de 2019 com dados de vida real. Foram incluídos consecutivamente pacientes encaminhados de instituições de saúde secundárias para o diagnóstico e acompanhamento de pacientes de alta complexidade com doenças autoimunes. Esses pacientes foram avaliados a cada 6 meses. A estratégia de detecção da hanseníase consistiu em um exame dermatoneurológico completo e, em casos suspeitos, esfregaços (baciloscopia) e biópsia de pele.

Em 2017, três anos após início do acompanhamento, foi iniciada a realização única da PCR de amostras de sangue total e ELISA para a detecção de anticorpos IgM anti-PGL-1 em amostras de soro em todos os pacientes participantes da coorte, por meio de adendo ético incluído no protocolo do estudo, com o objetivo de avaliar a realização desses testes em relação à predição da hanseníase. Esses exames não foram considerados na definição do caso de hanseníase. Todos os pesquisadores foram cegados para os resultados dos testes até o final do estudo. A censura (desfecho de cada indivíduo) ocorreu quando os pacientes foram diagnosticados com hanseníase e quando as avaliações periódicas de um paciente foram interrompidas porque foram perdidas no acompanhamento ou no final do estudo.

4.2 MEDIÇÃO DE FATORES DE RISCO

O tratamento com imunossupressor sistêmico atual foi definido como o uso de medicamentos por 3 meses a 5 anos antes da censura. Qualquer tratamento imunossupressor sistêmico recebido 5 anos antes da censura por pelo menos 3 meses foi considerado

imunossupressão passada. O grau de imunossupressão foi dividido em 2 níveis, de acordo com consenso por especialista prévio (PILEGGI et al., 2019): baixo grau de imunossupressão: metotrexato na dose $\leq 0,4$ mg / kg / semana ou ≤ 20 mg / semana, leflunomida na dose ≤ 20 mg / dia, ou corticosteróides com uma dose ≤ 20 mg / dia de prednisona ou equivalente; e um alto grau de imunossupressão: corticosteróides com uma dose ≥ 20 mg / dia de prednisona ou equivalente; pulsoterapia com metilprednisolona; imunossupressores, como micofenolato de mofetila ou sódico, ciclosporina, ciclofosfamida, tacrolimus ou azatioprina; inibidores de Janus quinase, como tofacitinibe; ou fármacos modificadores de doenças.

O contato com hanseníase foi dividido em 2 tipos: (1) contato domiciliar (paciente que viveu por qualquer período de tempo com um paciente confirmado de hanseníase nos últimos 5 anos) e (2) contato social (paciente que teve contato com um paciente confirmado de hanseníase, incluindo contato social e profissional, nos 5 anos anteriores). Como o Brasil não possui políticas de profilaxia para hanseníase além do uso de BCG, medimos a influência da profilaxia para TBL com 300 mg de isoniazida por dia por 6 meses, prescrita para todos os pacientes submetidos à imunossupressão que apresentam resultado de teste de tuberculina maior que 5 mm. A história da tuberculose também foi avaliada, pois o tratamento da tuberculose também é ativo contra a infecção latente por *M. leprae*.

4.3 MEDIÇÃO DO DESFECHO PRINCIPAL

O diagnóstico da hanseníase foi feito com base em um ou mais dos seguintes itens: (1) lesões cutâneas hipopigmentadas com perda de sensibilidade; (2) comprometimento ou envolvimento dos nervos periféricos, como demonstrado por a) perda definitiva da sensação, b) fraqueza das mãos / pés ou face, ou c) distúrbios da função autonômica, como anidrose (pele seca); (3) presença de deformidades visíveis; e (4) sinais da doença com presença demonstrada de bacilo no esfregaço da pele ou confirmação histopatológica; e com

necessidade de tratamento da hanseníase indicado por um médico, de acordo com os Critérios da OMS (WHO, 2016). Embora os pacientes tenham sido avaliados com uma maior frequência, registramos casos de hanseníase anualmente, porque a definição de um diagnóstico de hanseníase pode precisar de mais de uma consulta.

Os exames ELISA anti-PGL-1 e PCR para o *M. leprae* foram realizados após punção venosa cubital. As amostras foram centrifugadas para sorologia e o DNA total do sangue foi extraído usando um kit comercial NucleoSpin Blood (MACHEREY-NAGEL, Düren, Alemanha).

4.4 ELISA ANTI-PGL-1

Os poços de microplaca ELISA foram tratados durante toda a noite com PGL-1 sintético (12,5ng/poço de octil dissacarídeo de albumina de soro bovino natural [ND-O-BSA]) em tampão de revestimento de 0,1 M de carbonato/ bicarbonato pH 9,6 (50µL). Após o bloqueio (albumina de soro bovino a 1% em solução salina tamponada com fosfato [PBS] pH 7,2 com Tween 20 BSA/PBS/T a 0,05%) por 2 horas, as amostras de soro foram diluídas na mesma solução de bloqueio, testadas na diluição de 1: 400 (75µL) e posteriormente incubadas por 2h em temperatura ambiente. Em seguida, os poços foram lavados com PBS com Tween 20 a 0,05% (PBS / T, tampão de lavagem) seis vezes. Foi adicionada IgM anti-humana conjugada à peroxidase secundária (1: 20.000, Abcam, Cambridge, Reino Unido) por mais um período de incubação de 1 hora e 30 minutos. Após esta incubação, os poços foram lavados com PBS / T seis vezes, seguido pela adição de 100 µL de substrato (3,3', 5,5'-tetrametilbenzidina; TMB). Após 10 minutos à temperatura ambiente, foram adicionados 50 µL da solução de bloqueio (H₂SO₄, 1M). Os valores de densidade óptica (DO) foram determinados com um leitor de microplacas Epoch2 (BioTek, Winooski, EUA) a 450 nm. O valor de corte foi baseado na DO média de indivíduos saudáveis multiplicada por 2,1 mais

10%. O respectivo índice foi calculado dividindo-se a DO de cada amostra pelo valor de corte, e índices acima de 1,0 foram considerados positivos (FRADE et al., 2017).

4.5 REAÇÃO EM CADEIA DA POLIMERASE PARA *M. LEPRAE*

A PCR convencional foi realizada usando o seguinte par de iniciadores direcionado contra o elemento repetitivo (RLEP) como alvo para a detecção de *M. leprae*: 5'-TGCGCTAGAAGGTTGCCGTAT-3' e 5'-ATTTCTGCCGCTGGTATCGGT-3'. As reações foram realizadas em um volume final de 30 µL que continha tampão de reação (1x), dNTPs (0,04 mM), MgCl₂ (1,5 mM), DNA DNA polimerase Platinum Taq (Invitrogen, Waltham, EUA) (1 U), 0,2 µM de cada primer (Invitrogen, Waltham, EUA), água ultrapura e 50 - 100 ng de DNA genômico.

As reações foram realizadas em um volume final de 30 µL que continha tampão de reação (1x), dNTPs (0,04 mM), MgCl₂ (1,5 mM), DNA polimerase Platinum Taq (Invitrogen, Waltham, EUA) (1 U), 0,2 µM de cada primer (Invitrogen, Waltham, EUA), água ultrapura e 50 - 100 ng de DNA genômico. A amplificação foi realizada com um termociclador T100 (Bio Rad, Hercules, EUA) com um período inicial de desnaturação de 3 min a 94 ° C, seguido de 15 ciclos de 94 ° C por 30s, 56 ° C por 30s e 72 ° C por 30s, seguidos de 20 ciclos de 94 ° C por 1min, 56 ° C por 30s e 76 ° C por 1min. Os produtos de PCR foram visualizados em gel de agarose a 2% corado com GelRed (Biotium, Fremont, EUA) (Figura 19).

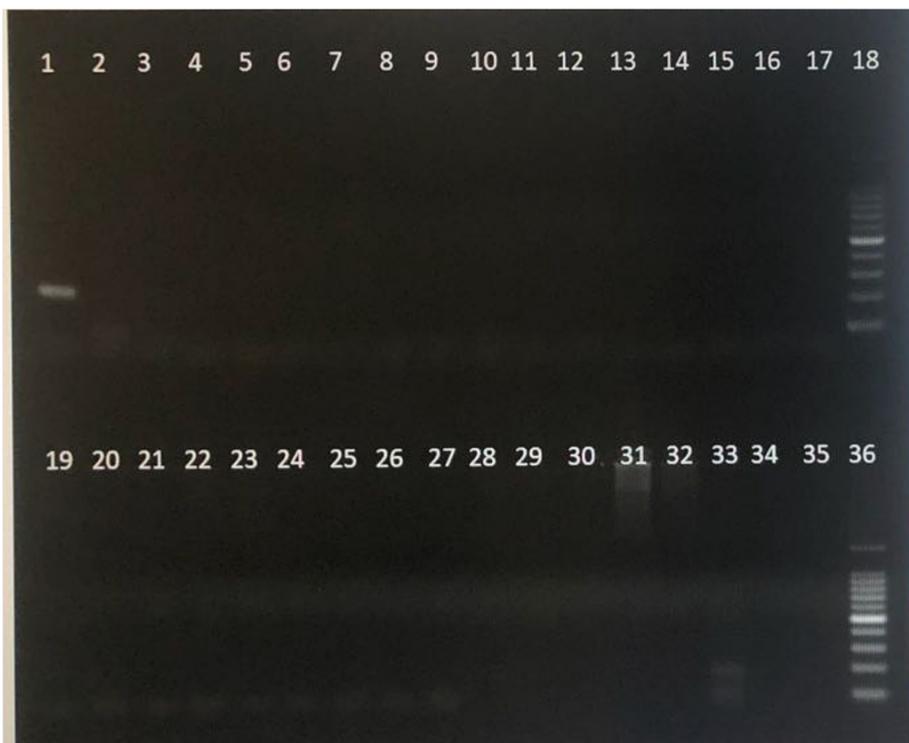


Figura 19: PCR do presente estudo.

4.6 TAMANHO AMOSTRAL

No mínimo, 136 pacientes foram incluídos em cada grupo. Consideramos uma provável taxa de incidência de hanseníase de 1,4% no grupo imunocompetente (WHO, 2019) e um risco 10 vezes maior de hanseníase em pacientes imunossuprimidos (TITTON et al., 2011) com base em pesquisas de prevalência anteriores ($1-\alpha = 90\%$ e poder = 80%). O cálculo do tamanho do estudo foi realizado com a ferramenta OpenEpi versão 3.01 (Emory University, Atlanta, EUA). Estudamos um mínimo de 300 pacientes, o que foi suficiente para a avaliação de triagem ou testes de diagnóstico (BUJANG, 2016).

4.7 ANÁLISE ESTATÍSTICA

A proporção de pacientes com hanseníase na população estudada foi mensurada como a taxa equivalente de detecção de hanseníase por 100.000 indivíduos, o que é uma aproximação da taxa de incidência (WHO, 2019). A influência dos fatores de risco foi mensurada de forma univariada pelo risco relativo (RR). As propriedades do teste de triagem que refletem a precisão foram medidas, e o desempenho dos testes foi comparado usando o teste de McNemar. Curvas de sobrevivência univariadas também foram calculadas e finalmente um modelo multivariado usando a regressão de Cox calculou a razão de risco (HR) das principais associações. Os critérios para inclusão das variáveis no modelo foram clínicos visando fatores relevantes que influenciariam a ocorrência de hanseníase em pacientes imunossuprimidos. A significância estatística foi definida pelo valor de $p < 0,05$ e o IC 95%. O RStudio foi utilizado para a análise estatística (RStudio: Integrated Development for R. RStudio, Inc., Boston, MA, EUA).

4.8 ÉTICA

O protocolo de pesquisa foi aprovado pelo Comitê de Ética da Faculdade de Medicina da Universidade de Brasília (CAAE: 50687215.1.0000.5558 e CAAE: 72312117.4.0000.5558). Todos os pacientes foram incluídos após a assinatura do termo de consentimento informado.

5 RESULTADOS

Quatrocentos e dezoito indivíduos foram avaliados e 405 pacientes foram incluídos (268 imunossuprimidos para o tratamento de doenças dermatológicas e reumatológicas e 137 não imunossuprimidos). No grupo não imunossuprimido, 58 pacientes foram diagnosticados sem doenças imunomediadas (xerose cutânea [32], hiperqueratose friccional [17], líquen simples crônico [5] e queratoderma climactericum [2], artralgia inespecífica transitória [2]). Setenta e dois pacientes tiveram psoríase leve tratada com fototerapia, acitretina ou corticoides tópicos. Cinco tiveram pênfigo foliáceo tratado com corticoides tópicos, um com lúpus cutâneo crônico e um com artrite reumatóide inicial. Informações adicionais são mostradas na Figura 20.

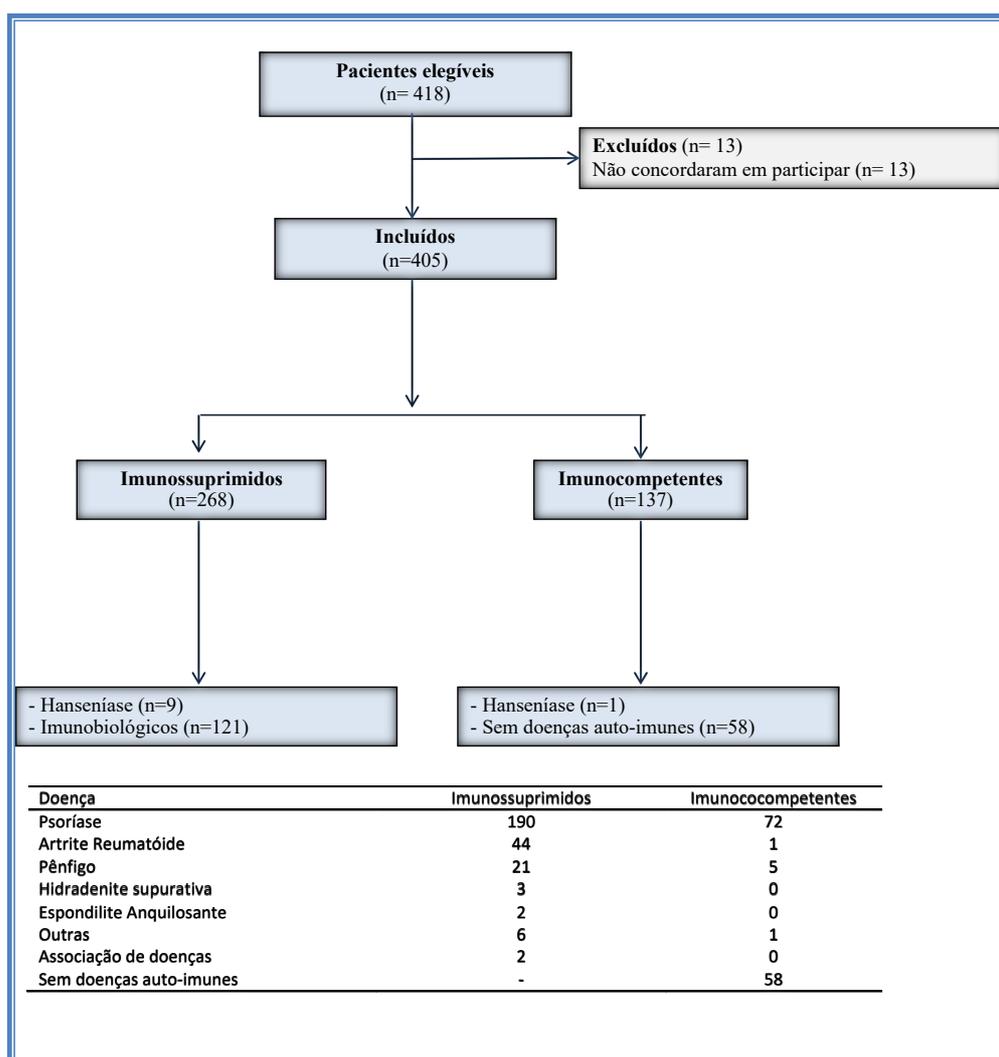


Figura 20: Fluxograma de inclusão dos pacientes

Foram detectados dez casos de hanseníase (9 em pacientes imunossuprimidos e 1 em paciente imunocompetente com psoríase e sem imunossupressão prévia). Esses achados resultaram em taxas de detecção equivalentes a 2.469 / 100.000 na população total, 3.358 / 100.000 em pacientes imunossuprimidos e 729 / 100.000 em pacientes imunocompetentes. O paciente imunocompetente com hanseníase apresentava forma clínica DD e também havia sido tratado para hanseníase 15 anos antes. As características clínicas dos pacientes com hanseníase estão descritas na Tabela 1. O uso de corticosteróides sistêmicos, inibidores de TNF e abatacept esteve envolvido em todos os casos de hanseníase em pacientes imunossuprimidos.

Tabela 1: Comparação das características dos pacientes imunossuprimidos e imunocompetentes

	Imunossuprimido	Imunocompetente	Valor de p
Gênero			
Masculino, n	117	51	0.256
Feminino, n	151	86	
Idade, média (DP)	50.64(13.23)	45.96(16.32)	0.004
Anos vivendo no CO média (DP)	22.91(18.21)	23.14(16.82)	0.902
Tabagista, n/total	43/268	16/137	0.303
Consumo de álcool, n/total	56/268	26/137	0.746
História familiar de hanseníase, n/total	8/267	13/137	0.011
História familiar de TB, n/total	16/268	6/137	0.663
Imunossupressão atual			
Alta	167	--	--
Baixa	101	--	
Ausente	0	137	
Imunossupressão prévia			
Alta	169	21	<0.001
Baixa	12	17	
Ausente	87	99	
História pessoal de TB, n/total	6/268	1/137	0.431
História pessoal de hanseníase, n/total	0/268	4/137	0.013
Contato domiciliar, n/total	2/268	4/137	0.186
Contato social, n/total	24/268	16/137	0.488

Legenda: n = Número de pacientes, DP = Desvio Padrão, CO = Centro Oeste, TB = Tuberculose

A melhor acurácia diagnóstica foi alcançada pela PCR no sangue. Sete dos 10 pacientes com hanseníase testados com PCR no sangue apresentaram resultado positivo. Apenas um dos pacientes positivos para PCR apresentou esfregaço negativo, mas *M. leprae* foi visualizado em amostras de biópsia. Como os pesquisadores estavam cegos para as avaliações clínicas e os resultados dos exames laboratoriais, apenas um dos pacientes com hanseníase apresentou resultado positivo de PCR no mesmo ano do diagnóstico clínico. Os 6 pacientes restantes que apresentaram PCR positivo no sangue foram diagnosticados clinicamente com hanseníase entre 1 e 2 anos após o resultado positivo da PCR. Apenas 4 pacientes com hanseníase apresentaram ELISA anti-PGL-1 positivo, três deles com resultados positivos de PCR simultaneamente e esfregaço positivo. Todos os 4 pacientes com ELISA anti-PGL-1 positivo foram diagnosticados clinicamente com hanseníase entre 1 e 2 anos após o resultado positivo (Tabela 2).

O tratamento imunossupressor não foi interrompido após o diagnóstico de hanseníase. Somente o paciente imunocompetente apresentou reação tipo 1, e o uso de corticosteroides para controlar a reação levou ao agravamento da psoríase. A equipe clínica optou por introduzir o secuquinumabe, e o paciente alcançou o controle completo da psoríase e do estado da reação. A introdução do rituximabe em uma paciente de hanseníase que sofria de dermatite herpetiforme e havia sido previamente tratada com altas doses de corticosteroides também resultou em uma melhora no dano neural (Tabela 3).

Tabela 2: Propriedades dos testes complementares para o rastreio da hanseníase.

	Número positivo/MH	Sensibilidad e (IC 95%)	Número negativos/sem MH	Especificidade (IC 95%)	Acurácia (IC 95%)
PCR do sangue	7/10	0,70 (0,36-0,93)	383/383	1,00 (0,99-1,00)	0,99 (0,98-0,99)
ELISA anti-PGL-1	4/9	0,44 (0,14-0,79)	263/343	0,77 (0,72-0,81)	0,76 (0,71-0,80)
Esfregaço	6/10	0,60 (0,26-0,88)	141/141	1,00 (0,97-1,00)	0,97 (0,93-0,99)

Legenda: MH = hanseníase, n = número, PCR = reação em cadeia da polimerase, ELISA anti-PGL-1: enzyme-linked immunosorbent assay para glicolípido fenólico tipo 1

Tabela 3: Características clínicas principais dos pacientes com hanseníase.

Pacient e No.	Sobrevi vência (anos)	Doença autoimune	Imunossupressão			Contato intradomi ciliar	Conta Social	Índice Baciloscópi co	Tratame nto da Hansenía se*	r após hanseníase	Informação relevante
			antes da hanseníase	Forma							
1	3	Dermatite herpetiforme	Prednisona	VV	Não	Sim	0,25+	R+C+O	Rituximabe	Melhora da neuropatia	
2	5	Espondilite anquilosante	Infliximabe	DT	Sim	Não	0+	R+C+O	Infliximabe	Sem reação	
3	5	Espondilite anquilosante	Infliximabe	DT	Não	Não	0+	R+C+D	Infliximabe	Sem reação	
4	5	Artrite reumatóide	Abatacepte	DD	Não	Não	0,25+	R+C+D	Abatacepte	Sem reação	
5	6	Artrite reumatóide	Abatacepte	VV	Não	Sim	3+	Mensal R+O+M	Abatacepte	Sem reação	

6	6	Dermatomiosite	Prednisona e azatioprina	DD	Não	Não	0+	R+C+D	Prednisona e azatioprina	Sem reação
7	6	Psoríase	---	DD	Sim	Não	0,75+	R+C+O	Secuquinumabe	Controle da reação
8	6	Pênfigo vulgar	Prednisona e micofenolato	DV	Não	Sim	0,5+	R+C+O	Micofenolato de mofetila	Sem reação
9	6	Doença de Sjogren`s	Prednisona	Neural	Não	Não	0+	R+C+D	Prednisona	Sem reação
10	6	Pênfigo foliáceo	Prednisona	VV	Não	Sim	2+	R+C+D	Prednisona	Sem reação

Legenda: VV = Hanseníase Virchowiana polar, DV = Dimorfa Virchowiana, DD = Hanseníase dimorfa-dimorfa, DT = Dimorfa tuberculóide, R = Rifampicina, C = Clofazimina, O = Ofloxacina, D = Dapsona, M = Minociclina. * Todos os pacientes receberam poliquimioterapia de 12 doses.

5.1 FATORES DE RISCO

Na análise univariada, as variáveis que representaram níveis mais altos de imunossupressão (imunossupressão de alto grau e associação de imunossupressores) foram relacionadas a um maior risco de desenvolvimento da hanseníase. A presença de doença reumatológica também foi uma variável que conferiu maior risco, possivelmente devido à necessidade de imunossupressão intensa que essas comorbidades demandam para controle de sintomas (Tabela 4).

Outras características epidemiológicas, como contato domiciliar (RR = 16.62, 95%; CI = 4.43- 62.44; $KMp < 0.001$), contato social (RR = 6.08, 95%; CI = 1.79-20.65; $KMp = 0.001$) e histórico pessoal de hanseníase (RR = 11.14, 95%; CI = 1.81-68.48; $KMp = 0.005$), também foram relacionadas a um maior risco de desenvolvimento da hanseníase (Figura 21).

Considerando apenas o grupo de pacientes imunossuprimidos, 18 usaram isoniazida para profilaxia com TBL, e nenhum deles desenvolveu hanseníase, embora essa diferença não tenha sido considerada significativa ($p = 0,529$). Histórias pessoais e familiares de tuberculose não tiveram influência sobre o risco de desenvolvimento da hanseníase. Seis pacientes imunossuprimidos tinham história prévia de tuberculose, 2 durante o uso de imunobiológicos. Um paciente foi previamente diagnosticado com tuberculose peritoneal e outro com a forma pulmonar retomou a imunossupressão 6 meses após o término do tratamento adequado da tuberculose.

Tabela 4: Análise dos principais riscos relativos relacionados à ocorrência de hanseníase.

Fator de risco	Hanseníase/total	RR	IC 95%	p-valor	p-valor Kaplan- Meyer
Sexo					
Masculino	3/168	0,60	0,16-2,30	0,456	0,450
Feminino	7/237				
Idade, anos					
≥60	3/101	1,29	0,34-4,90	0,708	0,730
<60	7/304				
Doença reumatológica					
Sim	6/56	9,35	2,72-32,09	< 0,001	<0,001
Não	4/349				
História familiar de tuberculose					
Sim	1/22	1,93	0,26-14,59	0,519	0,490
Não	9/383				

História familiar de hanseníase

Sim	1/21	2,28	0,30-17,39	0,419	0,400
Não	8/383				

Imunossupressão

Sim	9/268	4,60	0,59-35,94	0,107	0,120
Não	1/137				

Imunossupressão de alto grau

Sim	8/167	5,70	1,23-26,51	0,012	0,012
Não	2/238				

Imunossupressão prévia (alto grau)

Sim	6/190	1,70	0,49-5,92	0,401	0,440
Não	4/215				

Associação de imunossupressores

Sim	4/40	6,08	1,79-20,65	0,001	0,002
Não	6/365				

História pessoal de tuberculose

Sim	1/9	4,04	0,58-28,05	0,142	0,660
Não	11/400				
História pessoal de hanseníase					
Sim	1/4	11,14	1,81-68,48	0,004	0,005
Não	9/401				
Contato intradomiciliar					
Sim	2/6	16,62	4,43-62,44	<0,001	<0,001
Não	8/399				
Contato social					
Sim	4/40	6,08	1,79-20,65	0,001	0,001
Não	6/365				

Legenda: RR = Risco relativo, IC = Intervalo de confiança.

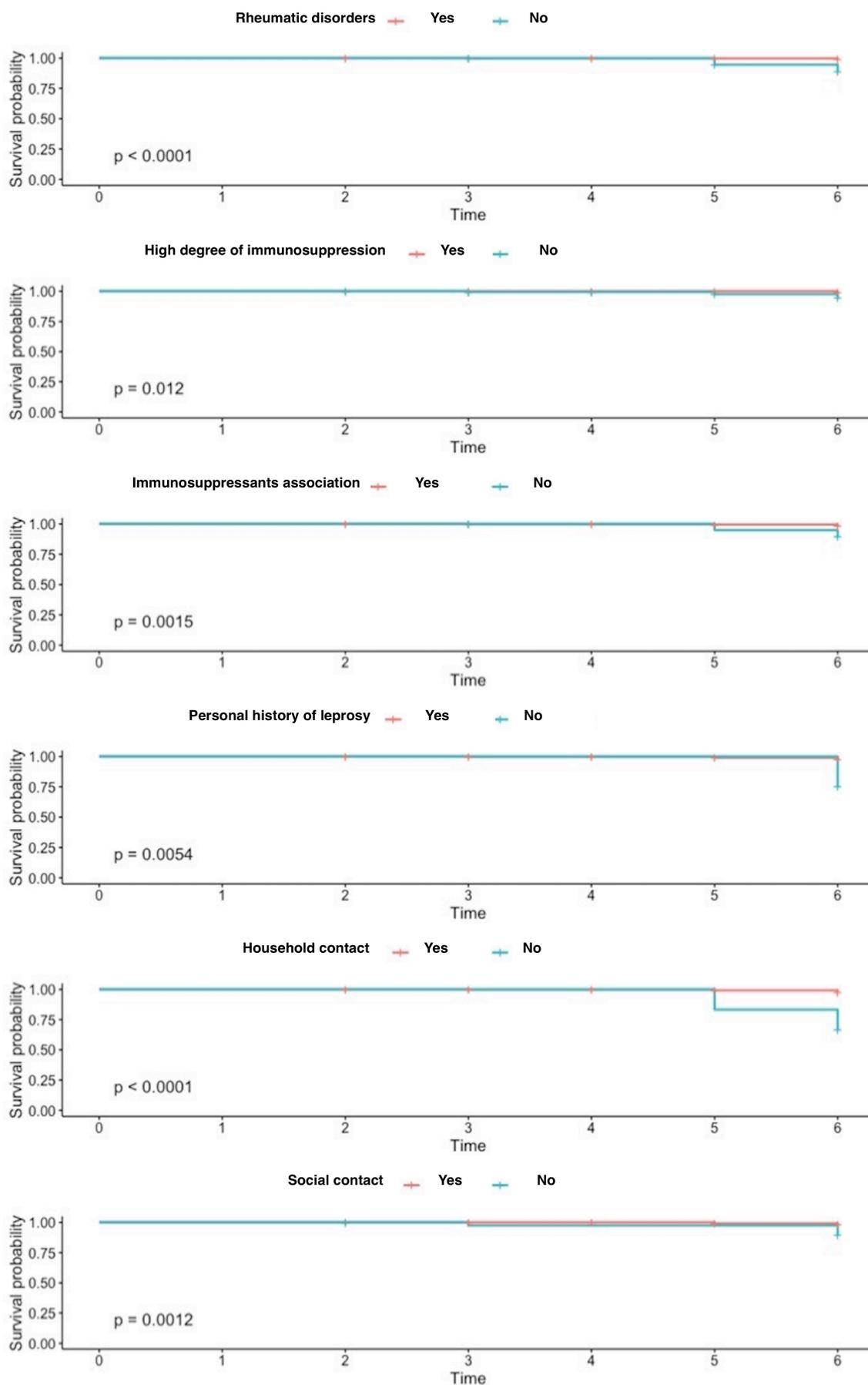


Figura 21: Curvas de Kaplan-Meier dos fatores que influenciaram positivamente na ocorrência da hanseníase.

Na análise multivariada, o modelo de riscos proporcionais de Cox mostrou que o contato domiciliar (HR = 29,6, 95%; CI = 5,7-154), contato social (HR = 5,70; IC 95% = 1,6-21) e uma imunossupressão de alto grau (HR = 7,9; IC 95% = 1,5-41) foram fatores de risco significativos para o desenvolvimento da hanseníase (Figura 22).

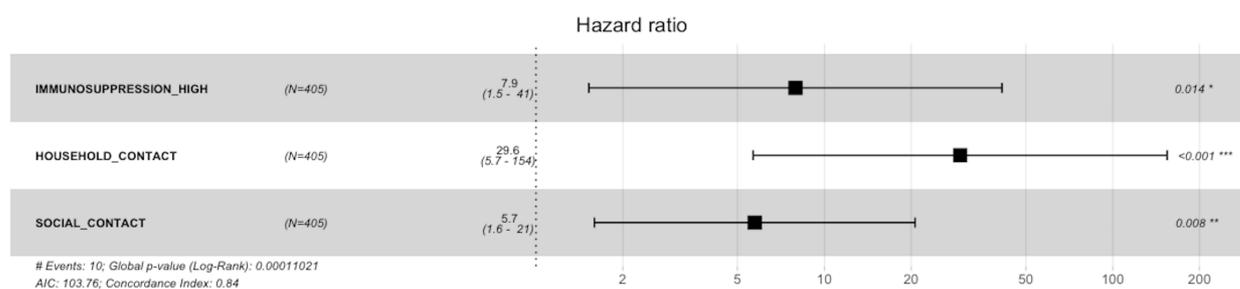


Figura 22: Razões de risco (Hazard ratio) dos fatores de risco incluídos no modelo final de riscos proporcionais de Cox. * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$.

6 DISCUSSÃO

A hanseníase é uma doença infecciosa que envolve o desenvolvimento de sequelas incapacitantes se não for tratada adequadamente. Em 2018, 208.619 novos casos foram registrados em todo o mundo e, no Brasil, uma taxa de detecção de 13,68 / 100.000 foi relatada (WHO, 2019). Em nossa população de estudo, que foi recrutada de pacientes que visitaram um hospital terciário, foi detectada uma taxa de detecção equivalente a 2.469 / 100.000. Estudos anteriores relataram uma taxa de detecção de hanseníase variando de 0,13 a 116,18 / 100.000 (BURMESTER et al., 2016; LOPES et al., 2015; TITTON et al., 2011; WALLIS et al., 2005) entre pacientes imunossuprimidos, enquanto nosso estudo mostrou uma taxa de detecção de 3.358 / 100.000 entre pacientes imunossuprimidos. Essa discrepância pode ser explicada pelo fato de que estudos anteriores de prevalência em pacientes imunossuprimidos foram realizados em países não endêmicos. Além disso, os estudos anteriores não relataram casos de hanseníase como desfechos primários e não mediram os RRs de ocorrência da hanseníase.

Uma das maiores preocupações da terapia imunossupressora é a possibilidade de apresentação multibacilar assintomática devido à supressão de Th1 e consequente atraso no diagnóstico clínico, principalmente em doenças reumatológicas que podem mimetizar hanseníase (KAUR et al., 2007; RIBEIRO et al., 2015; SALVI; CHOPRA, 2013). No presente estudo, os casos de hanseníase levaram de 3 a 6 anos para serem detectados, que é o período de incubação esperado (WHITE; FRANCO-PAREDES, 2015). Além disso, a imunossupressão aparentemente não modificou a apresentação clínica da hanseníase, mas não sabemos exatamente como a imunossupressão influenciou o sistema imunológico e a evolução da hanseníase. Semelhante ao que foi encontrado na população em geral, a maioria dos casos foram identificados como forma DD (ANKAD; SAKHARE, 2018). Outras formas paucibacilares também foram detectadas e três pacientes apresentaram baciloscopia negativa.

Conforme descrito anteriormente, a PCR de sangue total e a sorologia anti-PGL₁ não foram úteis para o rastreamento da hanseníase (FRADE et al., 2017; GURUNG et al., 2019). A PCR do sangue, embora específica, apresentou sensibilidade inferior a 80% e acurácia semelhante à da baciloscopia. Em países endêmicos, muitos pacientes infectados não desenvolvem a doença, e pacientes com doenças autoimunes podem apresentar títulos anti-PGL₁ falso positivos. Infelizmente, as amostras de sangue para PCR e sorologia foram coletadas no recrutamento e não estavam necessariamente relacionadas ao momento do diagnóstico de hanseníase.

O principal fator de risco para hanseníase com base em nosso modelo de riscos proporcionais de Cox foi uma história de contato domiciliar com hanseníase, o que está de acordo com o que já é conhecido sobre a epidemiologia da hanseníase (SALES et al., 2011). A transmissão ocorre após um longo período de contato com pacientes com hanseníase. A história de contato social também foi um fator de risco significativo, mas sua influência na transmissão da doença ainda é controversa. Estudos anteriores mostraram que o contato social dentro dos bairros também pode ser um fator de risco em áreas endêmicas (FEENSTRA et al., 2013). Finalmente, de acordo com relatos de casos anteriores (AGRAWAL; SHARMA, 2006; FREITAS et al., 2010; LLUCH et al., 2012; LYDAKIS et al., 2012; SOBANKO et al., 2009; TEIXEIRA et al., 2011; VILELA LOPES et al., 2009; WALLIS et al., 2005), um alto grau de imunossupressão também aumentou o risco de hanseníase, e todos os pacientes imunossuprimidos com diagnóstico de hanseníase estavam em uso de medicamentos anti-TNF- α , corticosteroide, abatacept ou associação de corticosteroide com azatioprina ou micofenolato de mofetila.

Como a PQT da OMS é bactericida, o corpo clínico optou por não interromper o tratamento imunossupressor, com o objetivo de evitar a recorrência da doença autoimune. No entanto, alguns bacilos podem ser armazenados em locais onde os medicamentos podem ter

penetração pobre, como o endotélio *vasa nervorum* (LIU et al., 2018; SCOLLARD; MCCORMICK; ALLEN, 1999), o que significa que a manutenção da imunossupressão pode levar à recorrência além de uma maior susceptibilidade para reinfecção, principalmente porque o poder bactericida da PQT da OMS é baseado em uma dose mensal de rifampicina. Infelizmente, a recorrência da hanseníase ocorre anos após o tratamento e isso não pôde ser observado neste tempo de acompanhamento. Nenhum dos imunossuprimidos apresentou reação hansênica, e concluímos que os medicamentos bloquearam a resposta imunológica após a destruição do bacilo. Casos de hanseníase apresentando estados reacionais como os primeiros sintomas foram relatados após a descontinuação dos medicamentos imunossupressores (SCOLLARD; JOYCE; GILLIS, 2006).

O paciente imunocompetente com diagnóstico de hanseníase também foi diagnosticado com estados reacionais após a introdução da PQT. A reação foi controlada com corticosteroides, mas após redução da dosagem, as lesões da psoríase pioraram. A equipe clínica iniciou o tratamento com secucinumabe, que tem como alvo a IL-17A. Embora a depleção de IL-17 esteja relacionada ao controle ineficaz do *M. leprae* (POOVAMMA et al., 2017), seu efeito deletério na hanseníase parece menos impactante em comparação com outros imunobiológicos, já que IL-17A não desempenha um papel significativo na imunidade sistêmica, em contraste com TNF- α (MADAN; AGARWAL; CHANDER, 2011; WINTHROP et al., 2018). Em modelos murinos, a neutralização da IL-17 desencadeou apenas mudanças leves em alguns genes sem prejudicar a resistência do hospedeiro, apoiando a hipótese de que esta via não é central para controlar as fases inicial e tardia da infecção por micobactérias (SEGUENI et al., 2016).

Além disso, durante a fase crônica da hanseníase, é necessário um equilíbrio entre as respostas Th1 e Th17, e a produção excessiva de IL-17 pode levar ao aumento do recrutamento de neutrófilos, contribuindo para a ocorrência de estados reacionários (DE

ALMEIDA-NETO et al., 2015). Este paciente apresentou resposta completa das lesões de psoríase e evidente melhora da reação hansênica tipo 1. Estudos anteriores consideraram o secuquinumabe uma opção interessante para o controle da reação da Hanseníase tipo I (MITRA, 2018), embora mais dados sejam necessários.

Outro paciente imunossuprimido com diagnóstico de Hanseníase não teve boa recuperação da dermatite herpetiforme com corticosteroides e iniciou tratamento com rituximabe. Além da melhora das lesões cutâneas 180 dias após a infusão, esse paciente também apresentou melhora do dano neural. Linfócitos B e antígenos CD20 são mais prevalentes em pacientes com a forma lepromatosa (FABEL et al., 2019). A resposta imunológica humoral não é considerada para combater eficazmente o *M. leprae*, e o uso de drogas anti-CD20 pode não resultar em pior evolução em pacientes com Hanseníase. Novos ensaios clínicos são essenciais para avaliações de segurança e recomendações futuras.

Algumas limitações devem ser reconhecidas. Um estudo de coorte ambidirecional é uma metodologia consistente, mas compartilha vantagens e desvantagens de estudos de coorte prospectivos e retrospectivos (COMMENGES; MOREAU, 1991). A taxa de detecção pode ter sido mais eficaz na fase prospectiva e os pacientes censurados na fase retrospectiva podem não ter sido incluídos. Além disso, estudamos uma população de base hospitalar e, embora essa população seja representativa de pacientes submetidos a alto grau de imunossupressão, isso pode não ser verdade para os controles incluídos, sugerindo que o RR da Hanseníase em pacientes imunossuprimidos *versus* imunocompetentes pode ser maior na população geral (VASUDHA et al., 2015).

7 CONCLUSÃO

|

Podemos concluir que pacientes em uso de alto grau de imunossupressão, principalmente corticosteroide, abatacept e anti-TNF, apresentam maior risco de desenvolver hanseníase do que pacientes imunocompetentes. Uma história de contato familiar e social com hanseníase deve ser investigada cuidadosamente. Histórias pessoais e familiares de tuberculose não tiveram influência sobre o risco de desenvolvimento da hanseníase. Novas estratégias, como o tratamento profilático para pacientes PCR-positivos e o uso de imunossuppressores modernos, devem ser estudadas, além de avaliações clínicas rigorosas e periódicas.

Com relação aos objetivos específicos apontados podemos concluir que:

- O risco relativo de hanseníase é maior em pacientes imunossuprimidos, principalmente aqueles com doenças reumáticas, nos contactantes sociais e intradomiciliares.
- A razão de risco, incluindo o tempo de imunossupressão é maior em contactantes intradomiciliares e sociais de hanseníase.
- A hanseníase atingiu igualmente ambos os sexos e idades. A grande maioria dos casos estudados é proveniente do DF.
- A evolução para os diferentes polos da MH foi o mesmo da população em geral. Medicções sem ação na formação do granuloma como o secuquiumabe e o rituximabe parecem ter efeito benéfico na reação hansênica sem alteração do risco de infecção ou do tratamento da hanseníase.

Para fins didáticos, foi confeccionada uma a Tabela 5, que correlaciona os objetivos gerais e específicos com as conclusões do estudo.

Tabela 5: Comparativo Objetivos x Conclusão

Objetivos Gerais	
Objetivos	Conclusão
Medir o risco de hanseníase em pacientes em uso de imunossupressores sistêmicos para o tratamento de doenças dermatológicas e reumatológicas, incluindo aqueles que receberam profilaxia para tuberculose latente (TBL). Também avaliamos o desempenho da reação em cadeia da polimerase no sangue (PCR) e sorologia como preditores de hanseníase.	Pacientes em uso de alto grau de imunossupressão, principalmente corticosteroide, abatacept e anti-TNF, apresentam maior risco de desenvolver hanseníase do que pacientes imunocompetentes. Uma história de contato familiar e social com hanseníase deve ser investigada cuidadosamente. Histórias pessoais e familiares de tuberculose não tiveram influência sobre o risco de desenvolvimento da hanseníase. Novas estratégias, como o tratamento profilático para pacientes PCR-positivos e o uso de imunossupressores modernos, devem ser estudadas, além de avaliações clínicas rigorosas e periódicas.
Objetivos Específicos	
Objetivos	Conclusão
Medir o risco relativo de hanseníase em pacientes imunossuprimidos	O risco relativo de hanseníase é maior em pacientes imunossuprimidos, principalmente aqueles com doenças reumáticas, nos contactantes sociais e intradomiciliares.
Medir a razão de risco de hanseníase em pacientes imunossuprimidos levando-se em consideração o tempo de imunossupressão por meio de análise multivariada	A razão de risco, incluindo o tempo de imunossupressão é maior em contactantes intradomiciliares e sociais de hanseníase.
Descrever características epidemiológicas da população estudada	A hanseníase atingiu igualmente ambos os sexos e idades. A grande maioria dos casos estudados é proveniente do DF.
Descrever a evolução clínica do tratamento da hanseníase em pacientes imunossuprimidos.	A evolução para os diferentes polos da MH foi o mesmo da população em geral. Medicações sem ação na formação do granuloma como o secuquinumabe e o rituximabe parecem ter efeito benéfico na reação hansênica sem alteração do risco de infecção ou do tratamento da hanseníase.

8 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AGRAWAL, S.; SHARMA, A. Dual mycobacterial infection in the setting of leflunomide treatment for rheumatoid arthritis. **Annals of the Rheumatic Diseases**, v. 66, n. 2, 11 ago. 2006.

AMBER, K. T. et al. Autoimmune Subepidermal Bullous Diseases of the Skin and Mucosae: Clinical Features, Diagnosis, and Management. **Clinical Reviews in Allergy & Immunology**, v. 54, n. 1, 4 fev. 2018.

ANKAD, B. S.; SAKHARE, P. S. Dermoscopy of borderline tuberculoid leprosy. **International Journal of Dermatology**, v. 57, n. 1, jan. 2018.

ARMSTRONG, A. W. et al. From the Medical Board of the National Psoriasis Foundation: Treatment targets for plaque psoriasis. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 76, n. 2, fev. 2017.

ARNONE, M. et al. Diagnostic and therapeutic guidelines for plaque psoriasis - Brazilian Society of Dermatology. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, v. 94, n. 2 suppl 1, abr. 2019.

BORENSTEIN, M. S. et al. Hanseníase: estigma e preconceito vivenciados por pacientes institucionalizados em Santa Catarina (1940-1960). **Revista Brasileira de Enfermagem**, v. 61, n. spe, nov. 2008.

BOURÉE, P.; DE CARSLADE, G.-Y. Current status of leprosy. **Rev Prat .**, v. 62, n. 6, p. 751–755, jun. 2012.

BRITTON, W. J.; LOCKWOOD, D. N. Leprosy. **The Lancet**, v. 363, n. 9416, abr. 2004.

BROWNE, S. G.; HOGERZEIL, L. M. “B 663” in the treatment of leprosy. Preliminary report of a pilot trial. **Lepr Rev .**, v. 33, p. 6–10, jan. 1962.

BUJANG, M. A. Requirements for Minimum Sample Size for Sensitivity and Specificity Analysis. **JOURNAL OF CLINICAL AND DIAGNOSTIC RESEARCH**, 2016.

BURMESTER, G. R. et al. Efficacy and safety of subcutaneous tocilizumab versus

intravenous tocilizumab in combination with traditional DMARDs in patients with RA at week 97 (SUMMACTA). **Annals of the Rheumatic Diseases**, v. 75, n. 1, jan. 2016.

CAMBAU, E. et al. Detection of Antibiotic Resistance in Leprosy Using GenoType LepraeDR, a Novel Ready-To-Use Molecular Test. **PLoS Neglected Tropical Diseases**, v. 6, n. 7, 31 jul. 2012.

COMMENGES, D.; MOREAU, T. Comparative efficiency of a survival-based case-control design and a random selection cohort design. **Statistics in Medicine**, v. 10, n. 11, nov. 1991.

DE ALMEIDA-NETO, F. B. et al. T_H 17 cells, interleukin-17 and interferon- γ in patients and households contacts of leprosy with multibacillary and paucibacillary forms before and after the start of chemotherapy treatment. **Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology**, v. 29, n. 7, jul. 2015.

DE LÉSÉLEUC, L. et al. PARK2 Mediates Interleukin 6 and Monocyte Chemoattractant Protein 1 Production by Human Macrophages. **PLoS Neglected Tropical Diseases**, v. 7, n. 1, 17 jan. 2013.

DHARMENDRA. Epidemiology of leprosy in relation to control (WHO Technical Report Series no. 716 of 1985). **Indian J Lepr**, v. 57, n. 4, p. 699–715, out. 1985.

DUTHIE, M. S. et al. A rapid ELISA for the diagnosis of MB leprosy based on complementary detection of antibodies against a novel protein-glycolipid conjugate.

Diagnostic Microbiology and Infectious Disease, v. 79, n. 2, jun. 2014.

EICHELMANN, K. et al. Leprosy. An Update: Definition, Pathogenesis, Classification, Diagnosis, and Treatment. **Actas Dermo-Sifiliográficas (English Edition)**, v. 104, n. 7, set. 2013.

FABEL, A. et al. Pathogenesis of Leprosy. **The American Journal of Dermatopathology**, v. 41, n. 6, jun. 2019.

FAGET, G. H.; POGGE, R. C.; ET AL. Present status of promin treatment in leprosy. **Int J**

Lepr ., v. 14, p. 30–36, dez. 1946.

FEENSTRA, S. G. et al. Social contact patterns and leprosy disease: a case-control study in Bangladesh. **Epidemiology and Infection**, v. 141, n. 3, 14 mar. 2013.

FLAGEUL, B. Le diagnostic de la lèpre. **Revue Francophone des Laboratoires**, v. 2011, n. 431, abr. 2011.

FRADE, M. A. C. et al. Unexpectedly high leprosy seroprevalence detected using a random surveillance strategy in midwestern Brazil: A comparison of ELISA and a rapid diagnostic test. **PLOS Neglected Tropical Diseases**, v. 11, n. 2, 23 fev. 2017.

FREITAS, D. S. et al. Lepromatous leprosy associated with the use of anti-TNF α therapy: case report. **Rev Bras Reumatol .**, v. 50, n. 3, p. 333–339, maio 2010.

GASCHIGNARD, J.; SCURR, E.; ALCAÏS, A. La lèpre, pilier de la génétique des maladies infectieuses. **Pathologie Biologie**, v. 61, n. 3, jun. 2013.

GELBER, R. H.; BALAGON, V. F.; CELLONA, R. V. The Relapse Rate in MB Leprosy Patients Treated with 2-Years of WHO-MDT is Not Low1. **International Journal of Leprosy and Other Mycobacterial Diseases**, v. 72, n. 4, 2004.

GOLBARI, N. M.; PORTER, M. L.; KIMBALL, A. B. Current guidelines for psoriasis treatment: a work in progress. **Cutis .**, v. 101, n. 3S, p. 10–12, dez. 2018.

GURUNG, P. et al. Diagnostic accuracy of tests for leprosy: a systematic review and meta-analysis. **Clinical Microbiology and Infection**, v. 25, n. 11, nov. 2019.

HAMMERS, C. M.; STANLEY, J. R. Mechanisms of Disease: Pemphigus and Bullous Pemphigoid. **Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease**, v. 11, n. 1, 23 maio 2016.

HARRIES, A.; MAHER, D.; GRAHAM, S. **TB/HIV : a clinical manual (WHO/HTM/TB/2004.329)**. 2. ed. [s.l: s.n.].

JACOBSEN, P. L.; LEVY, L. Mechanism by Which Hydnocarpic Acid Inhibits

- Mycobacterial Multiplication. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 3, n. 3, 1 mar. 1973.
- JACOBSON, R. R.; KRAHENBUHL, J. L. Leprosy. **The Lancet**, v. 353, n. 9153, fev. 1999.
- JÖRG, S. et al. Environmental factors in autoimmune diseases and their role in multiple sclerosis. **Cellular and Molecular Life Sciences**, v. 73, n. 24, 4 dez. 2016.
- KAR, H. K.; SHARMA, P. Does concomitant hiv infection has any epidemiological, clinical, immunopathological and therapeutic relevance in leprosy? **Indian J Lepr .**, v. 79, n. 1, p. 45–60, jan. 2007.
- KAUR, M. R. et al. Delayed diagnosis of leprosy due to presentation with a rheumatoid-like polyarthropathy. **Clinical and Experimental Dermatology**, v. 32, n. 6, nov. 2007.
- LANGHAM, S. et al. Large-scale, prospective, observational studies in patients with psoriasis and psoriatic arthritis: A systematic and critical review. **BMC Medical Research Methodology**, v. 11, n. 1, 31 dez. 2011.
- LIMEIRA, O. M. et al. Active search for leprosy cases in Midwestern Brazil: a serological evaluation of asymptomatic household contacts before and after prophylaxis with bacillus Calmette-Guérin. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, v. 55, n. 3, jun. 2013.
- LIU, H. et al. Drug Distribution into Peripheral Nerve. **Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics**, v. 365, n. 2, maio 2018.
- LLUCH, P. et al. Development of Leprosy in a Patient with Rheumatoid Arthritis During Treatment with Etanercept: A Case Report. **Seminars in Arthritis and Rheumatism**, v. 42, n. 2, out. 2012.
- LOPES, V. A. P. et al. Borderline tuberculoid leprosy in childhood onset systemic lupus erythematosus patient. **Lupus**, v. 24, n. 13, 24 nov. 2015.
- LYDAKIS, C. et al. Development of lepromatous leprosy following etanercept treatment for

arthritis. **Clinical Rheumatology**, v. 31, n. 2, 15 fev. 2012.

MADAN, N. K.; AGARWAL, K.; CHANDER, R. Serum cytokine profile in leprosy and its correlation with clinico-histopathological profile. **Lepr Rev** ., v. 82, n. 4, p. 371–382, dez. 2011.

MARTINEZ, A. N. et al. PCR-Based Techniques for Leprosy Diagnosis: From the Laboratory to the Clinic. **PLoS Neglected Tropical Diseases**, v. 8, n. 4, 10 abr. 2014.

MATTOS, D. M.; FORNAZARI, S. K. A lepra no Brasil: representações e práticas de poder . **Cadernos De Ética E Filosofia Política**, v. 1, n. 6, p. 45–58, 2005.

MENTER, A. et al. Joint AAD-NPF guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with biologics. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 80, n. 4, abr. 2019.

MINISTÉRIO DA SAÚDE DO BRASIL. **Guia prático sobre a hanseníase**. 1. ed. Brasília: [s.n.]. v. 1

MIRA, M. T. et al. Susceptibility to leprosy is associated with PARK2 and PACRG. **Nature**, v. 427, n. 6975, 25 fev. 2004.

MITRA, D. 811. A Randomized Controlled Trial of Prednisolone vs. Interleukin 17 A Inhibitor Secuinumab in the Management of Type 1 Lepra Reaction in Leprosy Patients. **Open Forum Infectious Diseases**, v. 5, n. suppl_1, 26 nov. 2018.

MONOT, M. et al. On the Origin of Leprosy. **Science**, v. 308, n. 5724, 13 maio 2005.

MYERS, W. A.; GOTTLIEB, A. B.; MEASE, P. Psoriasis and psoriatic arthritis: clinical features and disease mechanisms. **Clinics in Dermatology**, v. 24, n. 5, set. 2006.

NOORDEEN, S. K.; LOPEZ BRAVO, L.; SUNDARESAN, T. K. Estimated number of leprosy cases in the world. **Lepr Rev** , v. 63, n. 3, p. 282–287, 1992.

PALLEN, M. J.; MCDERMOTT. R D. How might Mycobacterium leprae enter the body? **Lepr Rev** . , v. 57, n. 4, p. 289–297, dez. 1986.

- PILEGGI, G. S. et al. Brazilian recommendations on the safety and effectiveness of the yellow fever vaccination in patients with chronic immune-mediated inflammatory diseases. **Advances in Rheumatology**, v. 59, n. 1, 29 dez. 2019.
- POOVAMMA, A. S. et al. Study of serum interleukin-17 and interleukin-4 levels in south indian leprosy patients across clinico-histopathological spectrum. **Indian journal of leprosy**, v. 89, n. 3, p. 139–150, 2017.
- REES, R. J. W.; MCDOUGALL, A. C. Airborne Infection with Mycobacterium Leprae in Mice. **Journal of Medical Microbiology**, v. 10, n. 1, 1 fev. 1977.
- REES, R. J. W.; PEARSON, J. M. H.; WATERS, M. F. R. Experimental and Clinical Studies on Rifampicin in Treatment of Leprosy. **BMJ**, v. 1, n. 5688, 10 jan. 1970.
- REIBEL, F.; CAMBAU, E.; AUBRY, A. Update on the epidemiology, diagnosis, and treatment of leprosy. **Médecine et Maladies Infectieuses**, v. 45, n. 9, set. 2015.
- REICH, K. The concept of psoriasis as a systemic inflammation: implications for disease management. **Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology**, v. 26, mar. 2012.
- RIBEIRO, F. M. et al. Lupus and leprosy: beyond the coincidence. **Immunologic Research**, v. 61, n. 1–2, 21 fev. 2015.
- RIDLEY, D. S. A logarithmic index of bacilli in biopsies. 2. Evaluation. **Int J Lepr Other Mycobact Dis .**, v. 35, n. 2, p. 187–193, abr. 1967.
- RIDLEY, D. S.; JOPLING, H. W. Classification of leprosy according to immunity. A five-group system. **Int J Lepr Other Mycobact Dis .**, v. 34, n. 3, p. 255–273, jul. 1966.
- ROBBINS, G. et al. Ancient Skeletal Evidence for Leprosy in India (2000 B.C.). **PLoS ONE**, v. 4, n. 5, 27 maio 2009.
- SALES, A. M. et al. Leprosy among Patient Contacts: A Multilevel Study of Risk Factors. **PLoS Neglected Tropical Diseases**, v. 5, n. 3, 15 mar. 2011.

- SALVI, S.; CHOPRA, A. Leprosy in a rheumatology setting: a challenging mimic to expose. **Clinical Rheumatology**, v. 32, n. 10, 7 out. 2013.
- SANSARRICQ, H. **La lèpre**. Paris: Ellipses, 1995.
- SASCHENBRECKER, S. et al. Serological Diagnosis of Autoimmune Bullous Skin Diseases. **Frontiers in Immunology**, v. 10, 20 ago. 2019.
- SCHURING, R. P. et al. Protective effect of the combination BCG vaccination and rifampicin prophylaxis in leprosy prevention. **Vaccine**, v. 27, n. 50, nov. 2009.
- SCOLLARD, D. M.; JOYCE, M. P.; GILLIS, T. P. Development of Leprosy and Type 1 Leprosy Reactions after Treatment with Infliximab: A Report of 2 Cases. **Clinical Infectious Diseases**, v. 43, n. 2, 15 jul. 2006.
- SCOLLARD, D. M.; MCCORMICK, G.; ALLEN, J. L. Localization of Mycobacterium leprae to Endothelial Cells of Epineurial and Perineurial Blood Vessels and Lymphatics. **The American Journal of Pathology**, v. 154, n. 5, maio 1999.
- SEGUENI, N. et al. Controlled Mycobacterium tuberculosis infection in mice under treatment with anti-IL-17A or IL-17F antibodies, in contrast to TNF α neutralization. **Scientific Reports**, v. 6, n. 1, 17 dez. 2016.
- SHU KURIZKY, P. et al. Opportunistic tropical infections in immunosuppressed patients. **Best Practice & Research Clinical Rheumatology**, v. 34, n. 4, ago. 2020.
- SINHA, S. et al. Utility of serodiagnostic tests for leprosy: a study in an endemic population in South India. **Lepr Rev** ., v. 75, n. 3, p. 266–273, set. 2004.
- SOBANKO, J. F. et al. A Sri Lankan woman with rheumatoid arthritis and anesthetic plaques. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 60, n. 6, jun. 2009.
- SOCIEDADE BRASILEIRA DE DERMATOLOGIA. **Consenso Brasileiro de Psoríase 2012 - Guias de avaliação e tratamento. Sociedade Brasileira de Dermatologia**. 2. ed. [s.l: s.n.].

SUZUKI, K. et al. Infection during Infancy and Long Incubation Period of Leprosy Suggested in a Case of a Chimpanzee Used for Medical Research. **Journal of Clinical Microbiology**, v. 48, n. 9, 1 set. 2010.

TEIXEIRA, F. M. et al. Secondary Leprosy Infection in a Patient With Psoriasis During Treatment With Infliximab. **Journal of Clinical Rheumatology**, v. 17, n. 5, ago. 2011.

TITTON, D. C. et al. Registro brasileiro de biológicos: processo de implementação e resultados preliminares do BiobadaBrasil. **Revista Brasileira de Reumatologia**, v. 51, n. 2, abr. 2011.

TORRES, P. et al. Comparison of PCR mediated amplification of DNA and the classical methods for detection of *Mycobacterium leprae* in different types of clinical samples in leprosy patients and contacts. **Lepr Rev** ., v. 74, n. 1, p. 18–30, mar. 2003.

USTIANOWSKI, A. P.; LAWN, S. D.; LOCKWOOD, D. N. Interactions between HIV infection and leprosy: a paradox. **The Lancet Infectious Diseases**, v. 6, n. 6, jun. 2006.

VASUDHA, A. et al. A. Panoramic view of lepromatous leprosy at a tertiary care centre in post elimination era. **Indian J Lepr** , v. 87, n. 3, p. 222–223, jul. 2015.

VILELA LOPES, R. et al. Development of leprosy in a patient with ankylosing spondylitis during the infliximab treatment: reactivation of a latent infection? **Clinical Rheumatology**, v. 28, n. 5, 4 maio 2009.

WALLIS, R. S. et al. Reactivation of Latent Granulomatous Infections by Infliximab.

Clinical Infectious Diseases, v. 41, n. Supplement_3, 1 ago. 2005.

WATERS, M. F. et al. Rifampicin for lepromatous leprosy: nine years' experience. **BMJ**, v. 1, n. 6106, 21 jan. 1978.

WHITE, C.; FRANCO-PAREDES, C. Leprosy in the 21st Century. **Clinical Microbiology Reviews**, v. 28, n. 1, 7 jan. 2015.

WHO. World Health Assembly (WHA) resolution to eliminate leprosy. 1991.

WHO. **Polychimiothérapie contre la lèpre. Développement et mise en oeuvre depuis 25 ans.** . WHO/CDS/CPE/CEE/2004. **Anais...**2006

WHO. **WHO Expert Committee on Leprosy.** [s.l: s.n.].

WHO. **Global Leprosy Strategy 2016-2020.** [s.l: s.n.].

WHO. Weekly epidemiological record Relevé épidémiologique hebdomadaire.

<http://www.who.int/wer>, v. 94, p. 613–628, 2019.

WINTHROP, K. L. et al. ESCMID Study Group for Infections in Compromised Hosts (ESGICH) Consensus Document on the safety of targeted and biological therapies: an infectious diseases perspective (Soluble immune effector molecules [II]: agents targeting interleukins, immunoglobulins and complement factors). **Clinical Microbiology and Infection**, v. 24, jun. 2018.

YAMAGAMI, J. Recent advances in the understanding and treatment of pemphigus and pemphigoid. **F1000Research**, v. 7, 30 ago. 2018.

9 ANEXOS

9.1 ANEXO 1: Termo de consentimento livre e esclarecido



Hospital Universitário de Brasília

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido - TCLE

Convidamos o(a) Senhor(a) a participar do projeto de pesquisa “Avaliação comparativa do perfil de quimiocinas e citocinas séricas de pacientes com psoríase e/ou artrite psoriásica tratados com metotrexato e drogas biológicas”, sob a responsabilidade do pesquisador Patricia Shu Kurizky. Trata-se de um estudo que vai avaliar o sistema de defesa (sistema imunológico) de pessoas (pacientes) com psoríase e/ou artrite psoriásica, em tratamento com remédios orais ou injetáveis ou cremes.

O objetivo desta pesquisa é analisar o sistema de defesa de pacientes brasileiros com psoríase e/ou artrite psoriásica, verificar se o tratamento com os diferentes tipos de remédios exerce um impacto diferenciado nos componentes do sistema de defesa desses pacientes e se isso influencia na resposta que cada paciente apresenta aos remédios.

O(a) senhor(a) receberá todos os esclarecimentos necessários antes e no decorrer da pesquisa e lhe asseguramos que seu nome não aparecerá sendo mantido o mais rigoroso sigilo pela omissão total de quaisquer informações que permitam identificá-lo(a).

A sua participação se dará por meio de uma entrevista, exame clínico e um exame de sangue, que levarão cerca de 30 minutos (10 minutos para entrevista, 10 minutos para o exame clínico e 10 minutos para a coleta de sangue), no dia da sua consulta de rotina no ambulatório de Psoríase ou de Artrite Psoriásica, no Hospital Universitário de Brasília – SGAN 605 Av. L2 Norte, s/n – Prédio dos Ambulatórios – corredor vermelho – Dermatologia, nos casos de psoríase ou corredor laranja – Reumatologia, nos casos de artrite psoriásica. Será realizada uma única entrevista, durante a qual, o paciente responderá algumas perguntas sobre sua doença e o paciente será examinado para avaliar a gravidade e a extensão da psoríase. Após a entrevista será realizada uma única coleta de sangue. O seu sangue será analisado para avaliar alterações do seu sistema de defesa relacionadas à psoríase e ao seu tratamento, além de ser feita pesquisa para identificar presença de microorganismos causadores de hanseníase, tuberculose e leishmaniose.

O seu tratamento para a doença não será modificado e não serão testados novos remédios para a doença. Todos os procedimentos serão realizados junto com a sua consulta de rotina de acompanhamento no ambulatório de Psoríase do HUB

Os riscos decorrentes de sua participação na pesquisa são relacionados apenas à coleta de sangue, podendo ocorrer dor, formação de área roxa na região onde foi coletado sangue (hematoma), ou inflamação no local onde o sangue foi coletado (flebite). Tentaremos diminuir os possíveis desconfortos que a coleta de sangue pode causar com uma limpeza adequada da área antes da coleta e com a compressão do local após. Em relação aos outros procedimentos do estudo (entrevista e exame clínico), sua participação na pesquisa fará com que sua consulta seja um pouco mais demorada para um exame detalhado e preenchimento das perguntas, porém tentaremos agilizar esses procedimentos o quanto for possível.

Não existem muitas informações a respeito da comparação da ação dos diferentes remédios usados na psoríase no sistema de defesa em pacientes com psoríase / artrite psoriásica. Assim, se você aceitar participar, estará contribuindo este estudo para que se possa conhecer um pouco mais sobre esses efeitos. Isso pode ser útil para que os médicos possam ter mais informações na escolha do melhor tratamento de cada paciente. Além disso, caso durante a pesquisa, seja identificada a presença de microorganismos causadores de leishmaniose, hanseníase ou tuberculose em seu sangue, o (a) senhor (a) será avisado (a) e receberá tratamento e acompanhamento adequado.

O(a) Senhor(a) pode se recusar a responder (ou participar de qualquer procedimento) qualquer questão que lhe traga constrangimento, podendo desistir de participar da pesquisa em qualquer momento sem nenhum prejuízo para o(a) senhor(a). Sua participação é voluntária, isto é, não há pagamento por sua colaboração.

Todas as despesas extras que você tiver relacionadas diretamente ao projeto de pesquisa (tais como, passagem para o local da pesquisa, alimentação no local da pesquisa ou exames para realização da pesquisa) serão cobertas pelo pesquisador responsável.

Caso haja algum dano direto ou indireto decorrente de sua participação na pesquisa, você poderá ser indenizado, obedecendo-se as disposições legais vigentes no Brasil.

Os resultados da pesquisa serão divulgados na **Universidade de Brasília** podendo ser publicados posteriormente. Os dados e materiais serão utilizados somente para esta pesquisa e ficarão sob a guarda do pesquisador por um período de cinco anos, após isso serão destruídos.

Se o(a) Senhor(a) tiver qualquer dúvida em relação à pesquisa, por favor telefone para: **Patricia Shu Kurizky**, no serviço de dermatologia do Hospital Universitário de Brasília no telefone **(61) 20285415 ou (61) 81148432**, no horário **de 2^a-6^a feira de 8-17h**.

Este projeto foi Aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina (CEP/FM) da Universidade de Brasília. O CEP é composto por profissionais de diferentes áreas cuja função é defender os interesses dos participantes da pesquisa em sua integridade e dignidade e contribuir no desenvolvimento da pesquisa dentro de padrões éticos. As dúvidas com relação à assinatura do TCLE ou os direitos do participante da pesquisa podem ser esclarecidos pelo telefone (61) 3107-1918 ou do e-mail cepfm@unb.br, horário de atendimento de 08:00hs às 12:00hs e de 13:00hs às 16:00hs, de segunda a sexta-feira. O CEP/FM se localiza na Faculdade de Medicina, Campus Universitário Darcy Ribeiro, Universidade de Brasília, Asa Norte.

Este documento foi elaborado em duas vias, uma ficará com o pesquisador responsável e a outra com o Senhor(a).

Nome / assinatura

Pesquisador
Responsável Nome e
assinatura

Brasília, ____ de _____ de _____.

9.2 ANEXO 2: Ficha Clínica

Ficha Clínica

Pront. _____ Data do exame clínico ___/___/___

Nome: _____

Sexo: 1.() Masc 2.() Fem

Data de nascimento: ___/___/___ idade atual : _____

Tel: _____ End: _____

Natural de: _____

Procedente de: _____

Local de residência / há quanto tempo _____

Cor da pele: 1.() branca 2.() negro 3.() pardo 4.() amarelo 5.() outra

Data diagnóstico de psoríase:

Forma clínica:

1. () vulgar (em placas) 2. () gutata 3. () palmoplantar 4. () pustulosa
5. () eritrodérmica 6. () ungueal

BSA:

PASI:

DLQI:

Circunferência abdominal:

Peso:

Altura:

Onicopatia: 0.() Não 1.(

)Sim NAPSI:

Acometimento couro cabeludo: 0.()Não 1.()Sim

Acometimento genital / sulco interglúteo: 0.()Não 1.()

Sim Tabagismo: 0.()Não 1.() Sim

Etilismo: 0.()Não 1.() Sim

Prurido: 0. () Não 1. () Sim

Melhora com sol: 0. () Não 1. () Sim

Piora com alteração do humor: 0. () Não 1. ()

Sim HFAM psoríase: 0. () Não 1. () Sim

HFam de MH () Leishmaniose () TB ()

Em tratamento para psoríase? 0. () não () sim

Qual?

1. fototerapia

2. () Tópico: _____

3. () sistêmico MTX: () VO () Parenteral – Dose: _____

4. () Sistêmico acitretina

5. () ciclosporina:

6. biológico: () infliximabe () adalimumabe () etanercepte ()

ustekinumabe 7. outros: _____

Dose:

Tratamentos prévio:

Comorbidades: () DM () HAS () Dislipidemia () Cardiopatia

() HIV/AIDS () Alcoolismo () Tabagismo () Câncer () Doença

Mental () outras: _____

Toma algum medicamento? _____

Sintomas articulares: 0. () não 1. () sim: a) dedo em salsicha () b) artralgia () c) dor
tendão de Aquiles ()

Início dos sintomas

articulares: Classificação

reumatológica:

1. () só psoríase 2. () Psoríase e artrose 3. () Psoríase e FM 4. () Artrite psoriásica 5. ()
Indefinido

Intercorrências:

História prévia de () MH () Leishmaniose () Tuberculose ()

INVESTIGAÇÃO HANSENÍASE:

História progressiva de hanseníase? Forma _____

Quando? _____

Tratamento: _____

Manchas dormentes no corpo, úlceras plantares? Se sim descreva o exame dermatológico:

Nervos periféricos dolorosos ou espessados? _____

Contato ou parente com hanseníase? _____

9.3 ANEXO 3: Folha de Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa da FM/UnB

UNB - FACULDADE DE
MEDICINA DA UNIVERSIDADE
DE BRASÍLIA



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DA EMENDA

Título da Pesquisa: Avaliação do perfil de quimiocinas e citocinas séricas de pacientes com psoríase e/ou artrite psoriásica tratados com metotrexato e drogas biológicas

Pesquisador: PATRICIA SHU KURIZKY

Área Temática:

Versão: 4

CAAE: 63183816.9.0000.5558

Instituição Proponente: Hospital Universitário de Brasília - HUB

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.262.212

Apresentação do Projeto:

Vide parecer anterior.

Objetivo da Pesquisa:

Vide parecer anterior.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Vide parecer anterior.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

A pesquisadora responsável anexa o TCLE corrigido, contemplando as modificações na metodologia, qual seja, de que será realizada pesquisa para identificar o DNA de Leishmania, Mycobacterium tuberculosis e Mycobacterium leprae durante o processamento do sangue coletado no Laboratório de Dermatologia; e que se os mesmos forem identificados o paciente será avisado, e receberá tratamento e acompanhamento adequados. Além disso, obedecendo a orientação da CONEP, esta modificação encontra-se devidamente destacada no documento. O cronograma foi reajustado e prevê a "seleção de voluntários, coleta de dados e processamento do material" a partir de 01/09/2017.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Foram acrescentados o Projeto detalhado, o TCLE corrigido, e o projeto inserido na plataforma.

Endereço: Universidade de Brasília, Campus Universitário Darcy Ribeiro - Faculdade de Medicina
Bairro: Asa Norte **CEP:** 70.910-900
UF: DF **Município:** BRASÍLIA
Telefone: (61)3107-1918 **E-mail:** ceptm@unb.br

**UNB - FACULDADE DE
MEDICINA DA UNIVERSIDADE
DE BRASÍLIA**



Continuação do Parecer: 2.262.212

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Trata-se de projeto transversal, analítico voltado à dissertação de doutorado da pesquisadora responsável, cuja emenda visa ajustes na metodologia. As pendências foram adequadamente sanadas e o parecer é pela aprovação, salvo melhor juízo do CEP-FM.

Considerações Finais a critério do CEP:

Emenda-1 apreciada na 8ª Reunião Ordinária do CEP-FM-UnB-2017. Após apresentação do parecer do (a) Relator (a), aberta a discussão para os membros do Colegiado, foi Aprovada.

De acordo com a Resolução 466/12 CNS, itens X.1.- 3.b. e XI.2.d, os pesquisadores responsáveis deverão apresentar através de Notificações: relatórios parcial semestral e final do projeto de pesquisa, contados a partir da data de aprovação do protocolo de pesquisa.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BASICAS_937874_E1.pdf	27/07/2017 18:33:18		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projetoocitocinaspxcep2.doc	27/07/2017 18:32:54	PATRICIA SHU KURIZKY	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.doc	27/07/2017 18:31:13	PATRICIA SHU KURIZKY	Aceito
Cronograma	Cronograma.docx	08/06/2017 00:20:54	PATRICIA SHU KURIZKY	Aceito
Declaração de Pesquisadores	responsabilidade0916006.pdf	29/09/2016 16:58:50	PATRICIA SHU KURIZKY	Aceito
Outros	portal0916005.pdf	29/09/2016 16:58:17	PATRICIA SHU KURIZKY	Aceito
Outros	onus0916004.pdf	29/09/2016 16:57:33	PATRICIA SHU KURIZKY	Aceito
Outros	confidencialidade0916003.pdf	29/09/2016 16:56:43	PATRICIA SHU KURIZKY	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	concordancia0916002.pdf	29/09/2016 16:56:00	PATRICIA SHU KURIZKY	Aceito
Outros	cartacep0916.pdf	29/09/2016 16:55:00	PATRICIA SHU KURIZKY	Aceito

Endereço: Universidade de Brasília, Campus Universitário Darcy Ribeiro - Faculdade de Medicina
 Bairro: Asa Norte CEP: 70.910-900
 UF: DF Município: BRASÍLIA
 Telefone: (61)3107-1918 E-mail: cepfm@unb.br

UNB - FACULDADE DE
MEDICINA DA UNIVERSIDADE
DE BRASÍLIA



Continuação do Parecer: 2.262.212

Outros	anuencia0916.pdf	29/09/2016 16:53:34	PATRICIA SHU KURIZKY	Aceito
Folha de Rosto	folhaderosto0916008.pdf	29/09/2016 16:49:21	PATRICIA SHU KURIZKY	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	cooparticipacaofiocruz.pdf	29/08/2016 20:06:31	PATRICIA SHU KURIZKY	Aceito
Outros	CLOlindo.pdf	29/08/2016 20:04:07	PATRICIA SHU KURIZKY	Aceito
Outros	CLPatricia.pdf	29/08/2016 20:02:46	PATRICIA SHU KURIZKY	Aceito
Outros	CLLicia.pdf	29/08/2016 20:02:23	PATRICIA SHU KURIZKY	Aceito
Outros	CLGladys.pdf	29/08/2016 20:01:59	PATRICIA SHU KURIZKY	Aceito
Outros	CLAndrea.pdf	29/08/2016 20:01:38	PATRICIA SHU KURIZKY	Aceito
Orçamento	orcamento.docx	29/08/2016 19:57:50	PATRICIA SHU KURIZKY	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

BRASILIA, 06 de Setembro de 2017

Assinado por:
Florêncio Figueiredo Cavalcanti Neto
(Coordenador)

Endereço: Universidade de Brasília, Campus Universitário Darcy Ribeiro - Faculdade de Medicina
Bairro: Asa Norte **CEP:** 70.910-900
UF: DF **Município:** BRASILIA
Telefone: (61)3107-1918 **E-mail:** ceptm@unb.br

9.4 ANEXO 4: Artigo Publicado no JEADV (Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology)

JEADV

LETTER TO THE EDITOR

The risk of leprosy in patients using immunobiologics and conventional immunosuppressants for the treatment of dermatological and rheumatological diseases: a cohort study

Dear Editor,

Leprosy remains prevalent in developing areas, and migration renders it an increasing concern in developed countries where the incidence of immune-mediated diseases, such as psoriasis, is high.¹ We aimed to evaluate the leprosy risk in patients using immunobiologics and conventional immunosuppressants for the treatment of dermatological and rheumatological diseases.

We performed a cohort study; patients were consecutively included from 2014 until 2019. The main risk factor was medication-induced immunosuppression, and the main outcome was a leprosy diagnosis. The degree of immunosuppression was quantified according to previous consensus.² Blood polymerase chain reaction (PCR) targeting the *Mycobacterium leprae* repetitive element and anti-phenolic glycolipid I (anti-PGLI) enzyme-linked immunosorbent assays were performed.^{3,4} Relative risks (RRs) and hazard ratios (HRs) according to a Cox proportional hazards model were evaluated. For sample size calculation (136 patients per group), we considered a 10-fold greater risk of leprosy in immunosuppressed patients^{5,6} (1-alpha = 90% and power = 80, OpenEpi version 3.01 tool; Emory University, Atlanta, GA, USA). The research was approved by the Ethics Committee of the Faculty of Medicine of the University of Brasília (50687215.1.0000.5558/72312117.4.0000.5558).

Four hundred five patients were included (268 immunosuppressed; Fig. 1). Ten leprosy cases were diagnosed (nine in immunosuppressed patients). PCR predicted leprosy in seven patients, with no false-positive results. Anti-PGLI had a high rate of false-positive results. In immunosuppressed patients, the use of corticosteroids was associated with an increased risk of leprosy [RR = 27.77, 95% confidence interval (CI) = 6.0–127.6]. The use of tumour necrosis factor (TNF) inhibitors was associated with a lower risk of leprosy than corticosteroids (RR = 0.09, 95% CI = 0.02–0.4). No patients using interleukin

(IL) inhibitors developed leprosy, but no statistical significance was detected. The use of isoniazid for latent tuberculosis and previous tuberculosis treatment had no influence on leprosy risk. A history of leprosy household contact (HR = 29.6, 95% CI = 5.7–154) and social contact (HR = 5.70, 95% CI = 1.6–21) and a high immunosuppression degree (HR = 7.9; 95% CI = 1.5–41) were significant risk factors for leprosy.

As rifampicin is bactericidal, immunosuppressive treatment was not interrupted after leprosy diagnosis. Only the immunocompetent patient presented a type 1 reaction, and the use of corticosteroids to control the reaction led to the worsening of psoriasis. The patient achieved complete control of psoriasis and the reaction state with secukinumab. The introduction of rituximab in a leprosy patient who suffered from dermatitis herpetiformis also resulted in an improvement in neuritis (Table 1).

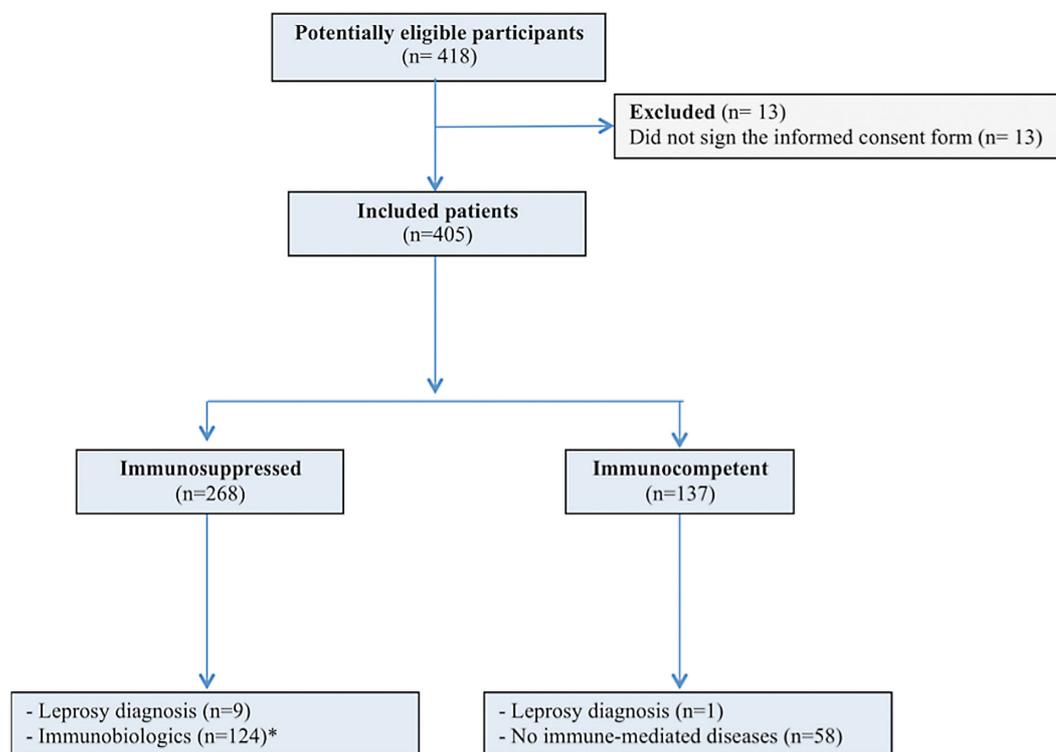
Previous uncontrolled studies reported a leprosy detection rate ranging from 0.13 to 116.18 per 100,000 person-years^{6,7} among immunosuppressed patients, while our study showed a detection rate of 561.79 per 100,000 person-years among immunosuppressed patients. The main risk factor for leprosy was a history of leprosy household contact. A history of social contact was also a significant risk factor. Finally, a high degree of immunosuppression also enhanced the risk of leprosy, and the immunosuppressed patients diagnosed with leprosy were using anti-TNF- α drugs, abatacept or corticosteroids.

None of the immunosuppressed patients presented leprosy reactions, and we concluded that the medications used blocked the immune response. Immunosuppressants with different mechanisms of action seem to be effective in controlling leprosy reactions;⁸ however, their deleterious effect on the cure of leprosy must always be considered, as leprosy can recur years after treatment; recurrence was not observed in this study.

Previous studies evaluating the risk of tuberculosis in patients using IL inhibitors reinforce the safety of these drugs in patients with an increased risk of mycobacterial infections.⁹ Secukinumab is a promising candidate for leprosy type I reaction control,¹⁰ although more data are necessary. Patients using corticosteroids have an increased risk of developing leprosy. New strategies, including prophylactic treatment and the use of safer immunosuppressants, must be pursued for leprosy households and social contacts.

Acknowledgements

We would like to thank all the members of the staff at the University Hospital of Brasília who helped us conduct this study.



Autoimmune Disease	Immunosuppressed group	Immunocompetent group
Psoriasis and/or psoriatic arthritis	190	72
Rheumatoid arthritis	44	1
Pemphigus	21	5
Hidradenitis suppurativa	3	0
Ankylosing spondylitis	2	0
Others	6	1
Association of autoimmune diseases	2	0
No immune-mediated diseases	-	58

* Patients using immunobiologics: infliximab (32), etanercept (31), adalimumab (28), secuquinumab (11), ustekinumab (9), tofacitinib (6), tocilizumab (2), certolizumab pegol (2), abatacept (2) and rituximab(1)

Figure 1 Study diagram of the flow of participants through the study.

Conflict of interest

In the previous 12 months, GAM and LMHdM served as consultants for Janssen Biologics, AbbVie, Novartis Corp, Pfizer Inc. and Eli Lilly and received honoraria and payment for continuing medical education work related to psoriasis that was supported by Eli Lilly, Janssen, Novartis and AbbVie. The other authors have no conflicts of interest to declare.

Funding source

This work was supported by grants awarded by the Fundação de Apoio à Pesquisa do Distrito Federal (FAP-DF, grant 0193/001495/2017), Fundo de Apoio à Dermatologia (Funaderm) from the Sociedade Brasileira de Dermatologia, the La Roche Posay Foundation Award (grants 2018 and 2019), the Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível

Table 1 Main clinical characteristics of leprosy patients

Patient No.	Survival (years)	Autoimmune disease	Immunosuppressants before leprosy diagnosis	Leprosy form	Household contact	Social contact	Bacilloscopic index	Leprosy treatment†	Immunosuppressants after leprosy diagnosis	Relevant outcome
1	3	Dermatitis herpetiformis	Prednisone	LL	No	Yes	0.25+	R + C + O	Rituximab	Neuropathy improvement
2	5	Ankylosing spondylitis	Infliximab	BT	Yes	No	0+	R + C + O	Infliximab	No reactional state
3	5	Ankylosing spondylitis	Infliximab	BT	No	No	0+	R + C + D	Infliximab	No reactional state
4	5	Rheumatoid arthritis	Abatacept	BB	No	No	0.25+	R + C + D	Abatacept	No reactional state
5	6	Rheumatoid arthritis	Abatacept	LL	No	Yes	3+	Monthly R + O + M	Abatacept	No reactional state
6	6	Dermatomyositis	Prednisone and azathioprine	BB	No	No	0+	R + C + D	Prednisone and azathioprine	No reactional state
7	6	Psoriasis	—	BB	Yes	No	0.75+	R + C + O	Secukinumab	Reaction control: secukinumab
8	6	Pemphigus vulgaris	Prednisone and Mycophenolate	BL	No	Yes	0.5+	R + C + O	Mycophenolate mofetil	No reactional state
9	6	Sjogren's disease	Prednisone	Neural	No	No	0+	R + C + D	Prednisone	No reactional state
10	6	Pemphigus foliaceus	Prednisone	LL	No	Yes	2+	R + C + D	Prednisone	No reactional state

BB, borderline leprosy; BL, borderline lepromatous leprosy; BT, borderline-tuberculoid leprosy; C, clofazimine; D, dapson; LL, lepromatous leprosy; M, minocycline; O, ofloxacin; R, rifampicin.
 † All patients were subjected to 12- or 24-dose multidrug therapy. Survival = time from the inclusion in the study until leprosy diagnosis.

Superior-Brasil (CAPES, Finance Code 001) and Center of National Reference in Sanitary Dermatology focusing on Leprosy of Ribeirão Preto Clinical Hospital, Ribeirão Preto, São Paulo, Brazil [CRNDSHansen-HCFMRP-USP] in association with the Brazilian Health Ministry (MS/FAEPAFMRP-USP: 749145/2010 and 767202/2011).

C. Martins Gomes,^{1,2,*} M. Vicente Cesetti,¹
 L. Sevilha-Santos,¹ G. Aires Martins,³
 M.S. Cochrane Feitosa,² V. Medeiros-Silva,⁴
 N.A. de Paula,^{5,6} N. Ribeiro de Magalhães Alves,¹
 N. Gil-Jaramilo,⁷ C. Nunes de Araújo,^{1,7}
 M.A. Cipriani Frade,^{5,6} L.M.H. da Mota,^{1,3}
 E. Freitas da Silva,⁸ P. Shu Kurizky^{1,3}

¹Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas, Universidade de Brasília, Brasília, Brazil, ²Programa de Pós-Graduação em Medicina Tropical, Universidade de Brasília, Brasília, Brazil, ³Hospital Universitário de Brasília, Universidade de Brasília, Brasília, Brazil, ⁴Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, Universidade de Brasília, Brasília, Brazil, ⁵Divisão de Dermatologia, Departamento de Clínica Médica, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, São Paulo, Brazil, ⁶Centro de Referência em Dermatologia Sanitária com Ênfase em Hanseníase do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (CRNDSHansen-HCFMRP-USP), Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, Brazil, ⁷Laboratório de Interação Patógeno-Hospedeiro, Departamento de Biologia Celular, Universidade de Brasília, Brasília, Brazil, ⁸Departamento de Estatística, Universidade de Brasília, Brasília, Brazil

*Correspondence: C. Martins Gomes. E-mail: cirogomes@unb.br

References

- Shu Kurizky P, dos Santos Neto LL, Barbosa Aires R, Henrique da Mota LM, Martins Gomes C. Opportunistic tropical infections in immunosuppressed patients. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2020; 101509. <https://doi.org/10.1016/j.berh.2020.101509>
- Pileggi GS, Henrique Da Mota LM, Kakehasi AM *et al*. Brazilian recommendations on the safety and effectiveness of the yellow fever vaccination in patients with chronic immune-mediated inflammatory diseases. *Adv Rheumatol* 2019; 59: 1–15.
- Frade MAC, de Paula NA, Gomes CM *et al*. Unexpectedly high leprosy seroprevalence detected using a random surveillance strategy in midwestern Brazil: a comparison of ELISA and a rapid diagnostic test. *PLoS Negl Trop Dis* 2017; 11: e0005375.
- Gurung P, Gomes CM, Vernal S, Leeflang MMG. Diagnostic accuracy of tests for leprosy: a systematic review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect* 2019; 25: 1315–1327.
- World Health Organization. Weekly epidemiological record Relevé épidémiologique hebdomadaire. 2019; 94: 389–412.
- Titton DC, Silveira IG, Louzada-Junior P *et al*. Brazilian biologic registry: Biobada Brasil implementation process and preliminary results. *Rev Bras Reumatol* 2011; 51: 145–160.
- Wallis RS, Broder M, Wong J, Lee A, Hoq L. Reactivation of latent granulomatous infections by infliximab. *Clin Infect Dis* 2005; 41(Suppl 3): S194–S198.
- Costa PSS, Fraga LR, Kowalski TW, Daxbacher ELR, Schuler-Faccini L, Vianna FSL. Erythema nodosum leprosum: update and challenges on the treatment of a neglected condition. *Acta Trop* 2018; 183: 134–141.
- Tsai TF, Ho V, Song M *et al*. The safety of ustekinumab treatment in patients with moderate-to-severe psoriasis and latent tuberculosis infection. *Br J Dermatol* 2012; 167: 1145–1152.

10 Mitra D. 811. A randomized controlled trial of prednisolone vs. interleukin 17 A inhibitor secuinumab in the management of type 1 lepra reaction in leprosy patients. *Open Forum Infect Dis* 2018; 5(Issue suppl_1): S290.

DOI: 10.1111/jdv.16764
