

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

SELMA REGINA PENHA SILVA CERQUEIRA

**O RISCO DE INFECÇÃO PELO SARS-CoV-2 NOS PACIENTES COM
HANSENÍASE E SEUS CONTACTANTES: UM ESTUDO DE COORTE
PROSPECTIVO**

BRASÍLIA-DF

2021

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

SELMA REGINA PENHA SILVA CERQUEIRA

**O RISCO DE INFECÇÃO PELO SARS-CoV-2 NOS PACIENTES COM
HANSENÍASE E SEUS CONTACTANTES: UM ESTUDO DE COORTE
PROSPECTIVO**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas da Faculdade de Medicina da Universidade de Brasília, para a obtenção do grau de Doutora em Ciências Médicas.

Orientador: Professor Ciro Martins Gomes

BRASÍLIA-DF

2021

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

P1

PENHA SILVA CERQUEIRA, SELMA REGINA
O RISCO DE INFECÇÃO POR SARS-CoV-2 NOS PACIENTES COM
HANSENIASE E SEUS CONTACTANTES: UM ESTUDO DE COORTE
PROSPECTIVO / SELMA REGINA
PENHA SILVA CERQUEIRA; orientador Ciro Martins Gomes. --
Brasilia, 2021.
52 p.

Tese (Doutorado - Doutorado em Ciências Médicas) --
Universidade de Brasilia, 2021.

1. Hanseníase. 2. COVID-19. 3. Estudo de coorte . 4. Fatores
de risco. I. Martins Gomes, Ciro, orient. II. Título.

SELMA REGINA PENHA SILVA CERQUEIRA

**O RISCO DE INFECÇÃO PELO SARS-CoV-2 NOS PACIENTES COM
HANSENÍASE E SEUS CONTACTANTES: UM ESTUDO DE COORTE
PROSPECTIVO**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas da Faculdade de Medicina da Universidade de Brasília, para a obtenção do grau de Doutora em Ciências Médicas.

Aprovado em: ___/___/___

BANCA EXAMINADORA

Professor Ciro Martins Gomes – Orientador
Universidade de Brasília

Professor Gustavo Laine Araújo de Oliveira
Ministério da Saúde do Brasil

Professora Carla Nunes de Araújo
Universidade de Brasília

Professor Amilcar Sabino Damazo
Universidade de Brasília

À minha família.

AGRADECIMENTOS

A Deus que sempre esteve comigo, mostrando-se presente na minha formação acadêmica e profissional.

Agradeço especialmente ao meu Prof. Dr. Ciro Martins Gomes pela oportunidade de me orientar na conclusão deste trabalho, perdendo momentos com a família para poder estar presente durante as minhas dificuldades como discente.

Aos meus pais (*in memoriam*), Duval Pinheiro Silva e Maria Cecília Penha Silva, que sempre estiveram ao meu lado mostrando-se como os timoneiros na minha formação pessoal/espiritual e profissional. Aproveito também a oportunidade para agradecer todo o aporte que me deram em casa e o amor dedicado.

Aos meus queridos filhos Davi, Daniel e Thaís e a minha nora Beatriz pelos momentos felizes que me proporcionam e por toda admiração e orgulho resultado de uma criação baseada em princípios éticos e morais.

Aos meus irmãos, Cecília, Duval, Shirley, Alysson e Arthur, que são uma das minhas maiores alegrias.

Às minhas queridas tias, em especial, Maria José, Maria Helena, Marise, Maria da Graça e Doralice pelo incentivo e dedicação que sempre tiveram por mim.

Às minhas amigas do Hospital Universitário de Brasília, especialmente à Hilda Martins Gomes, auxiliar de enfermagem, que me recebeu no programa de hanseníase, sendo minha mestra e uma inspiração profissional.

À minha prezada e querida Marly de Fátima Araújo, voluntária do programa de hanseníase no hospital Universitário de Brasília, pela admirável dedicação, companheirismo e amizade.

Meu agradecimento mais especial e profundo só poderia ser dedicado ao meu esposo, Carlos Bezerra Cerqueira Neto, porque se manteve ao meu lado incondicionalmente nos momentos mais difíceis, sempre me fazendo acreditar na minha capacidade e enfatizando que eu atingiria meus objetivos. Sou grata por cada gesto carinhoso e parceria durante esta jornada.

Agradecemos a todos os profissionais que atuam no Hospital Universitário de Brasília, Brasil, que se envolveram no apoio aos pacientes com hanseníase, especialmente, durante a pandemia de COVID-19.

Cerqueira, Selma Regina Penha Silva. **O risco de infecção por SARS-CoV-2 nos pacientes com hanseníase e seus contactantes:** um estudo de coorte prospectivo. 2021. Tese (Doutorado em Ciências Médicas) - Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas, Faculdade de Medicina, Universidade de Brasília, Brasília, 2021.

RESUMO

Introdução: Efeitos protetores da vacinação com *Bacillus Calmette-Guérin* (BCG) e tratamento com clofazimina e dapsona contra infecção pelo novo coronavírus (SARS-CoV-2) foram relatados. Pacientes em risco de hanseníase representam um modelo interessante para avaliar os efeitos de tais terapias sobre a ocorrência e gravidade da doença causada pelo coronavírus SARS-CoV-2 (COVID-19). **Objetivos:** O objetivo do presente estudo foi avaliar, de forma prospectiva, a influência de variáveis relacionadas à hanseníase na ocorrência e na gravidade da COVID-19. **Metodologia:** Realizou-se um estudo de coorte prospectivo por 14 meses, no qual o principal fator de risco foram duas vacinações anteriores com BCG e o principal desfecho foi a ocorrência de COVID-19, detectada por reação em cadeia da polimerase de transcrição reversa (RT-PCR). O modelo de riscos proporcionais de Cox foi utilizado para análise principal. **Resultados:** Entre 406 pacientes incluídos, 113 foram diagnosticados com hanseníase. Durante o acompanhamento, 69 (16,99%) pacientes contraíram COVID-19. A análise de sobrevivência mostrou que a hanseníase estava associada com COVID-19 ($p < 0,001$), mas, a análise multivariada mostrou que apenas contatos domiciliares de pacientes infectados pelo SARS-CoV-2 (razão de risco (HR) = 8,04; 95% CI = 4,93-13,11), bem como a ocorrência do diabetes mellitus (HR = 2,06; 95% CI = 1,04-4,06) foram fatores de risco significativos para COVID-19. **Conclusões:** Pacientes com hanseníase são vulneráveis ao COVID-19, porque têm contato mais frequente com pacientes infectados com SARS-CoV-2, possivelmente, devido às limitações sociais e econômicas. O modelo mostrou que nem o uso de corticosteroides, talidomida, pentoxifilina, clofazimina ou dapsona e nem a vacinação BCG afetaram a ocorrência de COVID-19 e a gravidade da doença.

Palavras-chave: Hanseníase, COVID-19, Estudo de coorte, Fatores de risco.

Cerqueira, Selma Regina Penha Silva. **The influence of clinical and epidemiological variables related to leprosy on the occurrence and severity of COVID-19:** a prospective cohort study. 2021. Thesis (Doctorate in Medical Sciences) - Postgraduate Program in Medical Sciences, Faculty of Medicine, University of Brasília, Brasília, 2021.

ABSTRACT

Introduction: Protective effects of Bacillus Calmette–Guérin (BCG) vaccination and clofazimine and dapsone treatment against severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infection have been reported. Patients at risk for leprosy represent an interesting model for assessing the effects of such therapies on the occurrence and severity of coronavirus disease 2019 (COVID-19). **Objectives:** We aimed to assess the risk of COVID-19 development in patients with *Mycobacterium leprae* infection and those vaccinated with BCG. **Methodology:** We performed a 14-month prospective cohort study in which the main risk factor was 2 previous vaccinations with BCG and the main outcome was COVID-19 detected by reverse transcription polymerase chain reaction (RT-PCR). The Cox proportional hazards model was used for the measurement of the main outcome. **Results:** Among 406 included patients, 113 were diagnosed with leprosy. During follow-up, 69 (16.99%) patients contracted COVID-19. Survival analysis showed that leprosy was associated with COVID-19 ($p < 0.001$), but multivariate analysis showed that only COVID-19-positive household contacts (hazard ratio (HR) = 8.04; 95% CI = 4.93-13.11) and diabetes mellitus (HR = 2.06; 95% CI = 1.04-4.06) were significant risk factors for COVID-19. **Conclusions:** Leprosy patients are vulnerable to COVID-19 because they have more frequent contact with SARS-CoV-2-infected patients, probably due to social and economic limitations. Our model showed that neither the use of corticosteroids, thalidomide, pentoxifylline, clofazimine, or dapsone nor BCG vaccination affected the occurrence of COVID-19 or its severity.

Keywords: Leprosy, COVID-19, Cohort study, Risk factor.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	12
1.1 Hanseníase	12
1.1.1 Definição	12
1.1.2 Epidemiologia	12
1.1.3 Microbiologia	13
1.1.4 Imunologia	13
1.1.5 Diagnóstico	14
1.1.6 Tratamento	15
1.1.7 Reações hansênicas	15
1.1.8 Sequelas	16
1.2 COVID-19	16
1.2.1 Definição	16
1.2.2 Agente causal	17
1.2.3 Epidemiologia	17
1.2.4 Diagnóstico	17
1.2.5 Características clínicas	18
1.2.6 Tratamento e vacinação	18
1.3 COVID-19 e hanseníase	20
2 JUSTIFICATIVA	22
3 OBJETIVOS	23
3.1 Geral	23
3.2 Específicos	23
4 MÉTODOS	24
4.1 Confundidores	25
4.2 Desfechos alternativos	26
4.3 Análise estatística	26
4.4 Tamanho da amostra	27
4.5 Ética	28
4.6 Declaração de financiamento	28
5 RESULTADOS	29
5.1 Fator de risco principal - Hanseníase	31
5.2 Análise exploratória	35

6 DISCUSSÃO	37
7 CONCLUSÃO.....	40
REFERÊNCIAS.....	42
APÊNDICE.....	47

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	Delineamento principal do estudo.....	24
Figura 2	Diagrama de fluxo do estudo.....	30
Figura 3	Curvas de sobrevivência não ajustadas representando possíveis fatores de risco para a ocorrência de COVID-19.....	33
Figura 4	Razões de risco (HR) e intervalos de confiança de 95% calculados pelo modelo de riscos proporcionais de Cox.....	35

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Exposições COVID-19 e resultados na coorte (n = 406).....	31
Tabela 2	Análise exploratória testando os efeitos do status da hanseníase, contato domiciliar de BCG e COVID em risco de COVID-19 (N = 406).....	35

LISTA DE SIGLAS

APS	-	Atenção Primária à Saúde
BCG	-	<i>Bacillus Calmette-Guérin</i>
CAPES	-	Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil
COVID-19	-	Corona Vírus Disease (Doença do Coronavírus), 2019
ENH	-	Eritema Nodoso Hansênico
FNT	-	Fator de Necrose Tumoral
HUB	-	Hospital Universitário de Brasília
mg	-	Miligrama
OMS	-	Organização Mundial da Saúde
PQT	-	Poliquimioterapia
RHs	-	Taxas de Risco
RRs	-	Riscos Relativos Não Ajustados
SUS	-	Sistema Único de Saúde
WHO	-	<i>World Health Organization</i>

1 INTRODUÇÃO

1.1 Hanseníase

1.1.1 Definição

A hanseníase é uma doença infecciosa crônica causada por *Mycobacterium leprae* e *Mycobacterium lepromatosis* (ANDRADE et al., 2021). Os pacientes afetados podem experimentar uma variedade de sintomas neurológicos e cutâneos devido à resposta imunológica estimulada pelo bacilo (GURUNG et al., 2019).

As reações à hanseníase são condições autoimunes que podem ser desencadeadas por diversos fatores, incluindo destruição de bacilos durante o tratamento e após infecções virais. Essas reações pode tornar a maior complicação para os pacientes, sendo a principal causa de incapacidades físicas permanente. Esses agravos interferem nas atividades da vida diária do indivíduo (LIMEIRA et al., 2013). A maioria dos pacientes infectados por *M. leprae* não desenvolverá doença clínica, mas, a apresentação clínica da doença é claramente dependente da resposta imune Th1/Th2 (LASTÓRIA; ABREU, 2014). Pacientes com hanseníase que desenvolvem uma resposta imune celular definida, derivada do polo Th1, terão lesões de pele limitadas e bacilos escassos. Mediadores imunológicos como o fator de necrose tumoral (FNT), interferon- γ (IFN- γ), interleucina-6 (IL-6) e IL-12 são essenciais para o controle da doença, mas também, são responsáveis por danos neurais e na pele (MORAIS JUNIOR et al., 2021). Em contrapartida, pacientes que desenvolvem uma resposta humoral baseada em Th2, ineficaz para combater parasitas intracelulares, terão doenças difusas e infiltradas. Entre esses polos há também uma variedade de apresentações clínicas denominadas de formas dimórficas (FRADE et al., 2017).

1.1.2 Epidemiologia

Por ter uma relevante possibilidade de causar incapacidade física, social e econômica, a hanseníase consiste em um problema de saúde pública que requer medidas de controle para conter os riscos epidemiológicos. Com uso da poliquimioterapia (PQT) como tratamento específico para a hanseníase, em 1991, a Organização Mundial da Saúde (OMS) definiu metas para eliminar a hanseníase, de modo que essa eliminação representasse uma prevalência inferior

a 1/10.000 habitantes. Dessa forma, a OMS estabeleceu que esse índice de prevalência não seria suficiente para influenciar a produtividade social e o desenvolvimento individual e coletivo. Analisando-se de forma proporcional, as metas de eliminação obtêm melhores resultados quando há uma maior capilaridade da atenção primária à saúde (APS) e uma melhor qualidade do serviço de saúde (BRASIL, 2013).

É notório que o Brasil não conseguiu erradicar a hanseníase, cuja meta que foi definida para ser alcançada no ano de 2020 não teve êxito. Assim, constatou-se a necessidade de adaptar a política de atenção à hanseníase à realidade brasileira, levando-se em consideração as peculiaridades de cada região do país, haja visto que a prevalência da doença ocorre de forma heterogênea. Em um estudo apresentado por Ribeiro, Silva e Oliveira (2018), observou-se que o coeficiente de prevalência dos casos de hanseníase demonstrou um resultado médio de 1,00 a 4,99/10 000 habitantes, representando uma tendência nacional decrescente.

1.1.3 Microbiologia

No século XIX, em 1873, o *M. leprae* foi identificado como o agente causador da hanseníase, por um médico norueguês, o dermatologista e bacteriologista Gerhard Henrick Armauer Hansen (HANSEN, 1955). Esse patógeno tornou-se a primeira bactéria identificada e relacionada a uma doença infecciosa e, por causa da descoberta de Gerhard Hansen, foi denominada de bacilo de Hansen (REES; YONG, 1994).

Em uma perspectiva taxonômica, o *M. leprae* faz parte da ordem *Actinomycetales* e à família *Mycobacteriaceae*. Manifesta-se sob a forma de bacilo reto ou levemente encurvado, cujas extremidades são arredondadas, com uma medida aproximada de 1 a 8 µm de comprimento e 0,3 µm de diâmetro. Consiste em um parasita intracelular obrigatório, proeminente em macrófagos e nas células de Schwann, caracterizado por ocorrer em aglomerados ou globias, visto que se organiza em arranjos paralelos semelhantes a um maço de cigarros. Não possui mobilidade e é microaerófilo, cuja reprodução ocorre pelo processo de divisão binária, sem a formação de esporos e sem a produção de toxinas, além de não possuir plasmídeos.

1.1.4 Imunologia

A transmissão e a evolução da hanseníase estão associadas a diversos fatores, tais como os fatores genéticos do hospedeiro e ambientais, condições nutricionais, vacinação com

Bacillus Calmette-Guérin (BCG) e grau de exposição ao *M. leprae* ou outras micobactérias (MORAES et al., 2006). A resposta imune consiste em uma relevante defesa do organismo contra a exposição ao bacilo. Apesar da alta infectividade e baixa patogenicidade serem características marcantes desse bacilo, pode-se afirmar que a maioria da população brasileira, mais de 95% dos indivíduos, é naturalmente imune (TALHARI; NEVES, 1997; VAN BRAKEL, 2000). Na hanseníase, a modificação da resposta imune ocorre de acordo com o avanço da doença, sendo que o desenvolvimento de formas clínicas distintas é uma consequência, visto que a prevalência da resposta celular relaciona-se com a forma clínica mais leve da doença (tuberculóide) e com a forma clínica mais grave (virchowiana).

1.1.5 Diagnóstico

O diagnóstico deve ser realizado de forma precoce, para minimizar e/ou eliminar a possibilidade do paciente apresentar reações hansênicas, deformidades, e, conseqüentemente, evitar o contágio. O diagnóstico precoce aumenta as possibilidades de cura e reabilitação do portador da doença.

O diagnóstico deve ser realizado de forma clínica e epidemiológica, por meio de exames gerais e neurodermatológicos, além de testes de sensibilidade, palpação de nervos e avaliação funcional sensitiva, motora e autonômica, para possibilitar que as lesões cutâneas sejam identificadas e examinadas, pois, essas lesões podem afetar os nervos periféricos, provocando maior sensibilidade na pele, principalmente, em pacientes multibacilares. Os pacientes multibacilares são diagnosticados mediante o aumento da quantidade de bacilos hansênicos no organismo. Para realizar o diagnóstico de pacientes multibacilares tem-se um exame de grande assertividade, baixo custo e funcional, a baciloscopia, que se refere à coleta da serosidade cutânea, colhida em orelhas, cotovelos e da lesão da pele. Pode-se realizar ainda a biópsia da lesão, mediante a necessidade de mensurar a gravidade e possíveis áreas atingidas (ARAÚJO, 2003; BRASIL, 2017; SIUNIS, 2019).

O diagnóstico em crianças e idosos deve ser realizado de forma mais criteriosa. Idosos podem ser infectados, de forma assintomática, e, por isso, torna-se necessário realizar alguns exames específicos. Em relação às crianças, o “Protocolo Complementar de Investigação Diagnóstica de casos de Hanseníase em menores de 15 anos” deve ser adotado. Tal protocolo tem por objetivo conscientizar os gestores e profissionais da saúde, demonstrando a necessidade do diagnóstico precoce e mais assertivo, coletando informações e organizando um esquema situacional da conduta do paciente (SANTOS, 2018).

1.1.6 Tratamento

Após a confirmação do diagnóstico, os portadores de hanseníase têm o tratamento fornecido pelo Sistema Único de Saúde (SUS), por meio da rede básica de saúde, que disponibiliza acesso ao tratamento quimioterápico, assim como acompanhamento periódico com a equipe de saúde, para a realização de exames avaliativos para permitir o acesso à medicação (BRASIL, 2002; BRASIL, 2015).

O tratamento integral abrange a poliquimioterapia (PQT), tratamento quimioterápico específico, acompanhamento periódico que tem por finalidade a investigação e tratamento precoce de intercorrências, além do tratamento e prevenção de incapacidades físicas e psicossociais (ARAÚJO, 2003; BRASIL, 2002). Destaca-se que a poliquimioterapia é constituída por dapsona, rifampicina e clofazimina. A administração correta da PQT inviabiliza o bacilo, eliminando-o e evitando que patologia evolua para formas mais graves, de modo a coibir o surgimento de complicações como deformidades e incapacidades físicas.

De acordo com o estágio e a forma da doença, o tempo de duração do tratamento da hanseníase pode abranger de 6 meses a 2 anos. Ressalta-se que para se tornar possível a interrupção da cadeia de transmissão da doença e promover a cura, deve-se priorizar a detecção precoce e o tratamento sem interrupções e realizado de forma completa. A interrupção do processo de ocorre no início do tratamento. Os medicamentos utilizados no tratamento da hanseníase são fornecidos gratuitamente em todo o território nacional (BRASIL, 2002; ARAÚJO, 2003).

1.1.7 Reações hansênicas

A evolução crônica e insidiosa da hanseníase pode ser sobreposta por fenômenos inflamatórios agudos, denominados de reações hansênicas. As reações hansênicas são observadas em qualquer uma das formas clínicas, porém, é raramente detectada na hanseníase indeterminada. A ocorrência das manifestações reacionais da hanseníase é imprevisível, podendo ocorrer antes, durante ou após a instituição do tratamento específico.

As reações hansênicas abrangem dois tipos:

- Tipo 1, denominado de reação reversa (RR); e
- Tipo 2, denominado de eritema nodoso hansênico (ENH).

Ambos estão relacionados ao processo inflamatório imune-mediado, com o envolvimento de distintos mecanismos de hipersensibilidade (HARBOE, 1994).

1.1.8 Sequelas

Dentre as principais sequelas provocadas pela hanseníase destacam-se as lesões cutâneas, graves lesões oculares, lesões nos nervos periféricos, endotélio vascular, nos ossos e nas articulações, e, conseqüentemente, implicam em sequelas psicossociais.

Em um estudo apresentado por Oliveira et al. (2016) foram destacadas algumas sequelas de portadores de hanseníase pesquisados pelos autores, descritas a seguir.

- Paciente 1: pé amputado e perda de olho direito
- Paciente 2: septo nasal perfurado e dedos em garra
- Paciente 3: perna direita amputada e dedos em garra
- Paciente 4: os dois pés e uma das mãos amputados
- Paciente 5: dedos da mão amputados

Sem o tratamento adequado, as sequelas podem evoluir para quadros caracterizados como desfigurantes, mutilantes e incapacitantes, que proporcionam o aumento da probabilidade do desencadeamento de transtornos de ordem multidimensional. A gravidade das sequelas tem como conseqüências o surgimento de estigmas que podem provocar o isolamento e quadros depressivos do portador de hanseníase, configurando assim, o isolamento social e familiar do portador da doença.

1.2 COVID-19

1.2.1 Definição

Segundo o Ministério da Saúde (2021, p.1) a COVID-19 refere-se a “uma infecção respiratória aguda causada pelo coronavírus SARS-CoV-2, potencialmente grave, de elevada transmissibilidade e de distribuição global”.

O gênero coronavírus abrange muitos tipos, portanto, muito comuns várias espécies de animais, inclusive em seres humanos. Entre os animais que podem ser infectados por algum tipo de coronavírus destacam-se os gatos, o gado, camelos e morcegos. Contudo, os coronavírus de animais dificilmente podem provocar grandes episódios endêmicos entre seres humanos, como ocorreu com infecções provocadas pelo MERS-CoV e o SARS-CoV-2.

1.2.2 Agente causal

A COVID-19 é provocada pelo SARS-CoV-2, o qual consiste em um betacoronavírus, que foi primeiramente identificado em amostras de lavado broncoalveolar, extraídas de pacientes diagnosticados com pneumonia de causa desconhecida. A obtenção dessas amostras ocorreu em dezembro de 2019, em Wuhan, uma cidade da província de Hubei, localizada na China. A SARS-CoV-2 está incluída no subgênero Sarbecovírus, da família Coronaviridae. Refere-se ao sétimo coronavírus causador de infecção em seres humanos.

1.2.3 Epidemiologia

Os estudos epidemiológicos sobre a COVID-19 denominam a pandemia provocada por esse vírus como R0, haja vista que a transmissão para novas pessoas ocorre a partir de um caso, ou seja, o R0 é de aproximadamente três, em que um infectado pode infectar três, sendo que esses três infectarão mais três, e assim por diante. Os epidemiologistas destacaram ainda que a duplicação da epidemia ocorre entre 1,7 a 2,93 dias. Os dados epidemiológicos demonstram que a tendência dessa epidemia está baseada em uma concentração demasiada de casos em curto intervalo de tempo (YELLOWBOOK, 2020).

O SARS-CoV-2 se propaga de forma muito rápida e, mesmo que o número de mortes não apresente índices tão elevados quanto os índices de outras doenças, deve-se destacar a velocidade em que esse tipo de coronavírus se espalha, sobrecarregando os sistemas de saúde.

1.2.4 Diagnóstico

A confirmação do diagnóstico de COVID-19 pode ser efetivada por meio de critérios clínicos-epidemiológicos e laboratorial. O Ministério da Saúde afirma que:

Será considerado um caso confirmado para coronavírus (COVID-19) por critério clínico-epidemiológico, todo caso suspeito de síndrome gripal ou síndrome respiratória aguda grave: aquele paciente com histórico de contato próximo ou domiciliar, nos últimos 7 dias antes do aparecimento dos sintomas, com caso confirmado laboratorialmente para COVID-19 e para o qual não foi possível realizar a investigação laboratorial específica (BRASIL, 2020a, p. 1).

Em casos que haja suspeita de síndrome gripal ou síndrome respiratória aguda grave adota-se o critério laboratorial baseado em:

Biologia molecular (RT-PCR em tempo real, detecção do vírus SARS-CoV2, influenza ou VSR): Doença pelo coronavírus 2019: com resultado detectável para SARS-CoV2. Imunológico (teste rápido ou sorologia clássica para detecção de anticorpos): Doença pelo coronavírus 2019: com resultado positivo para anticorpos IgM e/ou IgG. Em amostra coletada após o sétimo dia de início dos sintomas. Definição 1 – Síndrome Gripal (SG) Indivíduo com quadro respiratório agudo, caracterizado por sensação febril ou febre (Na suspeita de Covid-19, a febre pode não estar presente), mesmo que relatada, acompanhada de tosse ou dor de garganta ou coriza ou dificuldade respiratória. Em crianças: considera-se também obstrução nasal, na ausência de outro diagnóstico específico. Em idosos: a febre pode estar ausente. Deve-se considerar também critérios específicos de agravamento como síncope, confusão mental, sonolência excessiva, irritabilidade e inapetência. Definição 2 – Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG) Síndrome Gripal que apresente: dispneia/desconforto respiratório ou pressão persistente no tórax ou saturação de O₂ menor que 95% em ar ambiente ou coloração azulada dos lábios ou rosto. Em crianças: além dos itens anteriores, observar os batimentos de asa de nariz, cianose, tiragem intercostal, desidratação e inapetência (BRASIL, 2020a, p.1).

1.2.5 Características clínicas

A apresentação clínica caracteriza-se por sintomas leves de pneumonia viral, cuja gravidade pode variar de leve a grave. Segundo o Ministério da Saúde, “Aproximadamente 80% dos pacientes apresentam doença leve, 14% apresentam doença grave e 5% apresentam doença crítica. Relatórios iniciais sugerem que a gravidade da doença está associada à idade avançada e à presença de condições de saúde subjacentes” (BRASIL, 2020b, p. 19).

E, cerca de 90% dos pacientes manifestam mais de um sintoma, em que 15% desses pacientes multissintomáticos apresentam febre, tosse e dispneia (WANG et al., 2020). Ressalta-se que alguns sintomas manifestados podem ser náusea ou diarreia, ocorrendo geralmente entre o primeiro e segundo dias antes do início da febre e problemas respiratórios.

1.2.6 Tratamento e vacinação

Em virtude dos esforços realizados por cientistas, médicos e outros profissionais de saúde, instituições acadêmicas e indústria farmacêutica, o tratamento para a COVID-19 evoluiu significativamente em um período de tempo considerado curto para obtenção de estratégias capazes de combater de forma eficaz um vírus até então desconhecido.

O tratamento da infecção característica da COVID-19 deve ser definido de acordo com a intensidade dos sintomas. Em casos considerados leves, caracterizados por apenas febre acima de 38°C, tosse intensa, perda do paladar, perda do olfato e dor muscular, recomenda-se que o tratamento seja realizado em casa, utilizando-se os medicamentos receitados pelo médico.

Diversos medicamentos estão sendo utilizados no tratamento da COVID-19, no entanto, ressalta-se que nenhum demonstrou eficácia comprovada na doença clínica. Algumas pesquisas citam os seguintes tratamentos:

- Remdesivir: Dados preliminares de testes sugeriram que o medicamento pode reduzir o tempo de recuperação de pessoas hospitalizadas;
- Favipiravir: atua no bloqueio da capacidade do vírus de copiar o material genético.
- 3. MK-4482: estudos demonstraram bons resultados contra a covid-19 em células e em animais;
- ACE-2 Recombinante: as proteínas ACE-2 artificiais foram criadas para agirem como iscas e atrair o coronavírus para longe das células vulneráveis;
- Lopinavir e Ritonavir: impedem a replicação do vírus;
- Plasma convalescente: possuem anticorpos que auxiliam na recuperação de pacientes com gripe;
- Anticorpos monoclonais: anticorpos mais eficazes contra a COVID-19;
- Interferons: moléculas que as células produzem naturalmente em resposta aos vírus;
- Dexametasona: segundo o *National Institutes of Health* deve ser utilizada apenas em pacientes com COVID-19 que estejam em um ventilador ou recebendo oxigênio suplementar;
- Inibidores de citocinas: esses inibidores ofereceram ajuda moderada em algumas provas, mas pouco eficiente em outros casos;
- Sistemas de filtragem de sangue: utilizados de forma emergencial e consistem em dispositivos que filtram citocinas do sangue na tentativa de esfriar tempestades de citocinas;
- Células-tronco: alguns tipos de células-tronco podem secretar moléculas anti-inflamatórias;
- Posicionamento prono: apenas mudar o posicionamento dos pacientes deixando-os com barriga para baixo ajuda a abrir os pulmões.

Em casos determinados como graves, cujos sintomas são dificuldade para respirar e dores no peito, recomenda-se internação hospitalar, com monitoramento constante, além de da administração de medicamentos injetados diretamente na veia, visto que pode haver a necessidade de utilizar respiradores para auxiliar a respiração do paciente.

Entre as principais vacinas disponíveis para o enfrentamento a COVID-19 destacam-se:

- Coronavac: de origem chinesa é produzida com o vírus inativado, em que é multiplicado e posteriormente inativado por meio de calor ou produto químico;

- Oxford ou Astrazeneca: adotada pelo Instituto Fiocruz, utiliza como tecnologia o vetor viral não replicante;
- Pfizer / BioNTech: a tecnologia utilizada consiste em RNA-mensageiro;
- Moderna: também utiliza a tecnologia RNA-mensageiro, para mimetizar a proteína spike;
- Sputnik V: de origem russa, consiste em uma vacina de vetor viral.

1.3 COVID-19 e hanseníase

Apesar da urgência em implementar ações de saúde pública para o enfrentamento da COVID-19, o atendimento aos portadores de hanseníase não deve ser interrompido, haja vista a alta probabilidade de ocorrência das reações hansênicas sem o monitoramento contínuo, representando a elevação do risco de desenvolvimento de incapacidades, sendo que o agravamento das reações pode provocar a internação, sobrecarregando ainda mais o sistema de saúde já precário e colapsado pela pandemia gerada pela COVID-19.

Além de manter o acompanhamento aos portadores de hanseníase deve-se manter também o monitoramento dos contactantes com suspeitas, incluindo-os na campanha de vacinação da BCG nas unidades de saúde, por meio de um escalonamento no atendimento. Apesar de inconclusivos, alguns estudos indicam que administração da BCG além de consistir em um estímulo para a resposta imunológica contra hanseníase, pode ocasionar uma resposta imune para COVID-19, o que representaria uma grande redução nos agravos e na mortalidade provocados pelo novo coronavírus (MILLER et al., 2020).

Desde o início das pandemias de COVID-19 especulam-se diversas possibilidades em relação à coinfeção SARS-CoV-2 / *M. leprae*, apesar da escassez de dados (MORAIS JUNIOR et al., 2021; ANTUNES; GOULART; GOULART, 2020). Artigos anteriores levantaram a possibilidade de que a coinfeção resultaria em uma maior frequência e intensidade de reações de hanseníase e que a estimulação da resposta imune Th1, após a infecção micobacteriana, ou, após a BCG, agiria como um fator de proteção contra a COVID-19 (ANTUNES; GOULART; GOULART, 2020; MADAN et al., 2020).

A COVID-19 resulta em uma resposta inflamatória intensa dependente de vários mediadores, incluindo FNT e IL-6 (COOMES; HAGHBAYAN, 2020). A denominada síndrome da tempestade citocina pode resultar em inflamação pulmonar grave, levando à fibrose (COPERCHINI et al., 2020). Muitas tentativas de modular essa resposta imune errática foram tentadas com poucos sucessos (STONE et al., 2020; HORBY et al., 2021). Dados de

publicações recentes demonstram que a coinfeção de SARS-CoV-2 / *M. leprae* é seguida por uma resposta intensa dependente de IL-6 e IL-12, mas, a apresentação clínica de ambas as doenças não é alterada (MORAIS JUNIOR et al., 2021).

As diferenças epidemiológicas e regionais no início da pandemia de COVID-19 apontaram para uma função protetora dos estímulos Th1 contra essa infecção viral. Alguns cientistas levantaram a possibilidade de um efeito protetor da infecção micobacteriana ou da vacinação com Bacilo Calmette-Guérin (BCG) contra a COVID-19 (MADAN et al., 2020). Clofazimina e dapsona, medicamentos utilizados para o tratamento da hanseníase, também demonstraram propriedades supressivas contra SARS-CoV-2 em modelos laboratoriais (YUAN et al., 2020; FAROUK; SALMAN, 2020). O fato de a hanseníase ser uma infecção micobacteriana altamente dependente da modulação Th1/Th2 e que a profilaxia da hanseníase é realizada com BCG em alguns países fazem das regiões endêmicas de hanseníase um modelo interessante para testar o efeito dessas variáveis na ocorrência e na gravidade da COVID-19.

2 JUSTIFICATIVA

A hanseníase é uma doença infecciosa crônica de importância mundial. Refere-se a segunda micobacteriose a afetar seres humanos em termos de frequência, perdendo apenas para a tuberculose. O Brasil é considerado o país com maior carga da doença pois apresenta a maior taxa de detecção se considerarmos o tamanho da população. Ainda assim estima-se que a subnotificação de casos seja um problema importante. O combate às sequelas e transmissão da hanseníase só são possíveis com um sistema estruturado de vigilância epidemiológica e com a instituição do tratamento precoce.

O ano de 2020 e o ano de 2021 foram críticos para a maioria das doenças negligenciadas. A pandemia de COVID-19 causou ruptura da já frágil estruturação dos programas de hanseníase mundiais, afetando desde a cadeia diagnóstica até o tratamento com atraso na distribuição das medicações. Este fato é comprovado pela redução da taxa de detecção da hanseníase nestes referidos anos. Além do impacto operacional da pandemia da COVID-19 no tratamento da hanseníase os aspectos clínicos e imunológicos também são importantes.

Um dos maiores problemas relacionados à infecção pelo SARS-CoV-2 consiste na resposta imunológica errática que cursa com inflamação pulmonar intensa, fibrose pulmonar e morte. A hanseníase também é uma doença altamente dependente da resposta imunológica dos pacientes infectados. Logicamente, os pacientes com o polo virchowiano, conhecidos pelo déficit imunitário celular podem estar mais propensos à infecção pelo SARS-CoV-2, mas possivelmente não às formas pulmonares graves. Outras características inerentes ao manejo da hanseníase como adesão ao tratamento, manifestações específicas também merecem ser estudadas, uma vez que o impacto da pandemia em toda a sociedade é notório. Acredita-se que um melhor conhecimento biológico, clínico e epidemiológico das coinfeções seja o pilar mais importante para a excelência da atenção em saúde.

3 OBJETIVOS

3.1 Geral

Objetivou-se avaliar o risco para o desenvolvimento da COVID-19 e o risco para o desenvolvimento de complicações graves da COVID-19 em pacientes sujeitos à infecção por *M. leprae* e naqueles vacinados com uma ou duas doses de BCG em estudo prospectivo de coorte. Testou-se também a associação de medicamentos de hanseníase clofazimina e dapsona no risco de COVID-19.

3.2 Específicos

- Descrever as características demográficas dos pacientes atendidos no ambulatório de hanseníase do Hospital Universitário de Brasília (HUB) durante a pandemia da COVID-19;
- Explorar possíveis fatores de risco para a ocorrência da COVID-19 em uma população vulnerável sob risco de hanseníase;
- Analisar a frequência de reações hansênicas e sequelas em pacientes também acometidos pela COVID-19;
- Avaliar se a BCG tem potencial papel protetor contra a COVID-19 ou contra o desenvolvimento de formas graves desta doença;
- Avaliar se pacientes com hanseníase ativa têm maior risco de desenvolver a COVID-19 ou formas graves da doença.
- Avaliar se as drogas utilizadas no tratamento da hanseníase e das reações hansênicas como a dapsona, a clofazimina a prednisona e a talidomida exercem fator protetor contra a COVID-19 e contra as formas graves da doença.

4 MÉTODOS

Este estudo está em conformidade com o enfatizado pela ferramenta *Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology* (STROBE) (VON ELM et al., 2014). Realizou-se um estudo prospectivo de coorte por 14 meses, no qual o principal fator de risco foi definido como a aplicação prévia de duas vacinas BCG, utilizadas apenas para a profilaxia dos contactantes domiciliares com hanseníase e em que o desfecho principal foi definido como COVID-19, detectada por transcrição reversa da reação em cadeia de polimerase (RT-PCR). Uma primeira dose de BCG é indicada ao nascimento de todos os brasileiros, e uma segunda dose, embora fosse obrigatória para os escolares no final do século XX, atualmente é aplicada apenas aos contactantes domiciliares com hanseníase.



Figura 1 - Delineamento principal do estudo.
Fonte: A autora (2021).

Os pacientes foram incluídos, de forma consecutiva, no Ambulatório de Hanseníase do Hospital Universitário de Brasília, na Universidade de Brasília (HUB), Brasília, Distrito Federal, Brasil. O serviço é responsável por atender mais de 60% de todos os casos de hanseníase em uma região povoada por mais de 3 milhões de habitantes e também é responsável pelo diagnóstico diferencial de todos os casos referenciados de unidades secundárias e primárias de saúde (FRADE et al., 2017).

Foram incluídos pacientes atendidos no serviço de dermatologia do HUB de março a maio de 2020. Foram excluídos pacientes com diagnóstico prévio de COVID-19 e aqueles que utilizaram qualquer imunossupressor, exceto aqueles utilizados para tratar reações hansênicas. A vacinação para COVID-19 não estava disponível quando o estudo começou.

Na primeira entrevista, os pacientes foram convidados a participar do estudo e foram coletadas informações demográficas / clínicas relacionadas à hanseníase. Os pacientes foram avaliados mensalmente, por meio de consulta médica presencial, pela avaliação de prontuários

eletrônicos ou por telefone, com o objetivo de coletar informações relacionadas aos desfechos pesquisados, incluindo ocorrência de COVID-19 e existência de complicações.

A hanseníase ativa foi definida como pacientes diagnosticados com hanseníase antes ou durante a poliquimioterapia (PQT) para hanseníase. O diagnóstico de hanseníase foi realizado sempre por um dermatologista com base nos critérios da Organização Mundial da Saúde (OMS) (WHO, 2018) conforme ao menos um dos achados a seguir:

1. Lesão cutânea com alteração de sensibilidade; ou
2. Alterações neurológicas periféricas compatíveis: espessamento neural assimétrico, deformidades motoras, áreas hipoestésicas; ou
3. Achado parasitológico do *M. leprae* em exame de esfregaço ou biópsia de pele; e com decisão clínica para início de tratamento.

Qualquer paciente que relatasse hanseníase e já tivesse concluído o tratamento foi considerado como quadro de hanseníase prévia. Qualquer paciente com suspeita de ter reações tipo I ou tipo II foi avaliado mensalmente ou com maior frequência por um dermatologista, por enfermeiro especializado e pelo serviço de fisioterapia do HUB. Um contactante domiciliar de um paciente com hanseníase foi definido como qualquer paciente que tenha vivido com um caso de hanseníase nos últimos 5 anos e no mesmo domicílio (BRASIL, 2016). O sistema de classificação de incapacidade da OMS foi utilizado para classificação de sequelas (Graus de Incapacidade física – GIF – 1, 2 e 3) (BRANDSMA; VAN BRAKEL, 2003). A classificação da hanseníase seguiu os critérios de Ridley e Jopling e os pacientes foram classificados nas seguintes formas:

- Hanseníase Tuberculóide/Tuberculóide;
- Hanseníase Tuberculóide/Dimorfa;
- Hanseníase Dimorfa/Dimorfa;
- Hanseníase Dimorfa/Virchowiana;
- Hanseníase Virchowiana/Virchowiana;
- Hanseníase Neural Primária.

4.1 Confundidores

As variáveis avaliadas como possíveis fatores de confusão e que poderiam influenciar, de forma concomitante a ocorrência da COVID-19 foram idade, sexo, obesidade, hipertensão, diabetes, tabagismo, abuso de álcool, abuso de drogas, hanseníase prévia, total conformidade

com medidas de proteção pessoal contra infecção por SARS-CoV-2 (máscara facial, gel de álcool, lavagem frequente das mãos), adoção de comportamentos de distanciamento social e contato intradomiciliar com um caso confirmado de COVID-19. A adoção de proteção individual contra COVID-19 foi definida de acordo com os seguintes critérios:

- 1. Proteção individual adequada:** pacientes que relataram ter recebido orientações adequadas e cumprir integralmente as recomendações relacionadas ao uso de máscara em ambientes públicos, álcool gel e lavagem frequente das mãos;
- 2. Distanciamento social:** Cumprimento 0 integral das recomendações locais e liberações locais, nunca participando de atividades laborais ou de lazer não permitidas pelos decretos locais em vigor. Uso de corticosteroide, uso de talidomida, uso de pentoxifilina também foram analisados para o subgrupo de pacientes com hanseníase ativa.

Variáveis adicionais relacionadas a condições étnicas, sociais e econômicas também foram investigadas. As diferentes etnias foram classificadas de acordo com o Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), conforme relatado pelo avaliado. O desemprego refere-se quando o paciente não possuía nenhuma fonte formal ou informal de renda pessoal.

4.2 Desfechos alternativos

Desfechos adicionais consistiram na gravidade de COVID-19. A forma grave da COVID-19 foi definida como necessidade de suplementação de O₂, ventilação mecânica ou suporte em terapia intensiva ou óbito. Além disso, analisou-se a associação da coinfeção e SARS-CoV-2 / *M. leprae* com a ocorrência de reações hansênicas e incapacidades.

4.3 Análise estatística

Inicialmente, para a exposição principal (fator de risco principal), exposição secundária e possíveis fatores de confusão, riscos relativos não ajustados (RRs), razão de riscos (HRs), teste *log-rank*, testes de sobrevivência, e as avaliações pelo método de Kaplan-Meier foram realizadas para detectar qualquer possível influência sobre a ocorrência de COVID-19. Dados faltantes, embora escassos, foram retirados da análise estatística e considerados como resultado negativo para os cálculos brutos de frequência e porcentagem.

Para a exposição principal foi construído um modelo hierárquico no qual a ocorrência de COVID-19 foi definida como desfecho principal. O modelo foi formado por variáveis

independentes consideradas clinicamente relevantes para a ocorrência de COVID-19. Esta decisão foi realizada por 2 dermatologistas especialistas. As seguintes variáveis foram incluídas em um modelo de três blocos, em ordem crescente de relevância para o desfecho: 1. sexo, idade, hipertensão e obesidade; 2. diabetes, abuso de drogas e uso de talidomida; e 3. uso de corticosteroide, clofazimina e dapsona, diagnóstico de hanseníase, contato intradomiciliar positivo com COVID-19 e número de doses de BCG recebidas. Para a exposição principal e para exposições secundárias, foram calculados os HRs utilizando um modelo de riscos proporcionais de Cox, com a proporcionalidade testada usando resíduos de Schoenfeld apoiados por inspeção visual de parcelas log-log.

Para todas as exposições secundárias, utilizou-se uma estratégia exploratória. Adotou-se a análise de subgrupo para avaliar apenas pacientes com hanseníase. Além disso, os fatores de risco atingiram um baixo limiar de evidência ($p \leq 0,1$) para possíveis associações com o estado de hanseníase e COVID-19 e não foram considerados como um caminho causal para um modelo multivariado “parcialmente ajustado”. Um modelo multivariado “totalmente ajustado” incluiu todos os fatores de risco medidos, sendo ajustado em uma análise de sensibilidade para avaliar a extensão da confusão residual. Uma interação hipotética entre o *status* de hanseníase e o *status* de BCG foi testada em ambos os modelos, utilizando-se testes de razão de verossimilhança.

Foram utilizados os pacotes `survival` (Therneau T (2021). *_A Package for Survival Analysis in R_*. R package version 3.2-10, <URL: <https://CRAN.R-project.org/package=survival>>.) e `survminer` (Alboukadel Kassambara, Marcin Kosinski e Przemyslaw Biecek (2021)). *Survminer: Desenhando Curvas de Sobrevivência usando 'ggplot2'*. Pacote R versão 0.4.9. <https://CRAN.R-project.org/package=survminer>) no programa livre no R Studio (R Studio: Desenvolvimento integrado para R. R Studio, PBC, Boston, MA URL <http://www.rstudio.com/>), com base no programa também livre R Core Team (2020). *R: Uma linguagem e ambiente para computação estatística*. R Foundation for Statistical Computing, Viena, Áustria. URL <https://www.R-project.org/>. A significância estatística foi definida por um valor de $p < 0,05$ e por um intervalo de confiança (IC) de 95%.

4.4 Tamanho da amostra

O cálculo do tamanho da amostra foi limitado pela escassez de dados prévios comparando variáveis relacionadas à hanseníase com a ocorrência de COVID-19. Antes do recrutamento, considerou-se que a única variável adequada para o cálculo do tamanho da

amostra era a vacinação BCG (MADAN et al., 2020). Isso garantiria validação externa e generalização relacionada à vacinação BCG e à ocorrência de COVID-19 de acordo com o poder e a probabilidade utilizados no cálculo a seguir. Considerou-se, arbitrariamente, que 50% dos pacientes com menos de duas vacinações BCG desenvolveriam COVID-19 e, que apenas 35% dos pacientes com duas vacinações desenvolveriam infecção SARS-CoV-2 sintomática (1-alfa = 95; 1-beta = 80%; tamanho relativo de casos / controles = 1) (SULLIVAN; DEAN; SOE, 2009). O cálculo do tamanho da amostra resultou em um mínimo de 405 pacientes, o que já incluía um adicional de 10% adicionado ao tamanho da população pretendida, para evitar os efeitos das perdas. As demais associações foram avaliadas no universo de pacientes incluídos no estudo, garantindo validação interna. A validação externa das variáveis restantes foi analisada por meio de uma estratégia exploratória com análise *post hoc*.

4.5 Ética

Os pacientes foram incluídos após a assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido. O presente estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética da Faculdade de Medicina da Universidade de Brasília (34164820.6.0000.0030).

O presente estudo não apresentou conflito de interesse.

4.6 Declaração de financiamento

Este estudo foi parcialmente financiado pela Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES) – Código Financeiro 001. A publicação deste estudo foi financiada pelo EDITAL DPI/DPG N. 01/2021 – APOIO À EXECUÇÃO DE PROJETOS DE PESQUISAS CIENTÍFICAS, TECNOLÓGICAS E DE INOVAÇÃO COM PRODUÇÃO DE ARTIGOS CIENTÍFICOS, Universidade de Brasília, UnB.

5 RESULTADOS

Foram incluídos 406 indivíduos, e durante o período de acompanhamento, 69 (16,99%) desenvolveram COVID-19 confirmado por RT-PCR (Figura 2). Ao todo, 113 pacientes tinham Hanseníase ativa; 153 pacientes eram contactantes intradomiciliares de pacientes com Hanseníase (HHC) e 140 foram classificados como controles. Os pacientes com Hanseníase ativa foram classificados da seguinte forma: 1 paciente tinha Hanseníase indeterminada, 12 tinham Hanseníase tuberculóide-tuberculóide, 20 apresentaram Hanseníase tuberculóide-dimorfa, 35 apresentaram Hanseníase dimorfa-dimorfa, 26 apresentaram Hanseníase dimorfa-virchowiana e 19 apresentaram Hanseníase virchowiana-virchowiana. O grupo controle foi composto por 93 pacientes com dermatose alérgica localizada (eczema numular, dermatite de contato e pitiríase alba), 12 pacientes com micose superficial e 35 pacientes com neuropatia de origem axial ou traumática. A frequência de casos confirmados de COVID-19 foi maior em pacientes com Hanseníase com 33 casos (29,20%) em pacientes com Hanseníase ativa, 26 casos (16,99%) em contactantes intradomiciliares de Hanseníase e 10 casos (7,14%) em controles (Tabela 1) (Figura 2).

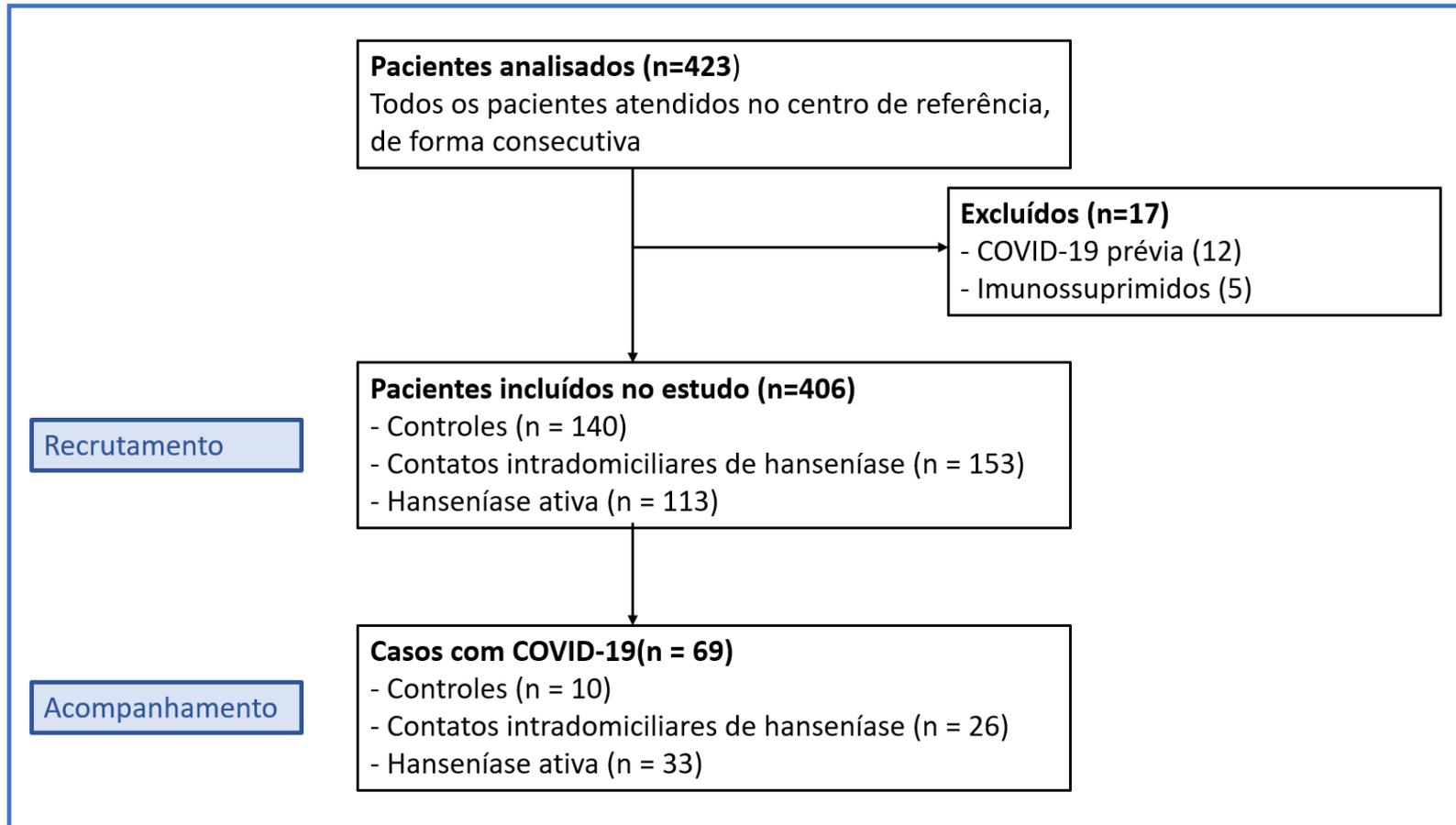


Figura 2 – Diagrama de fluxo do estudo.

Fonte: A autora (2021).

Tabela 1 – Exposições COVID-19 e resultados na coorte (n = 406)

	Controle (n = 140)	Hanseníase HHC (n = 153)	Hanseníase ativa (n = 113)	Valor P †
Exposições COVID-19				
Proteção pessoal	125 (89,29%)	147 (96,08%)	101 (89,38%)	0,054
Distanciamento social	134 (95,71%)	106 (69,28%)	94 (83,19%)	<0,001
Caso intradomiciliar de COVID-19	9 (6,43%)	37 (24,18%)	29 (25,66%)	<0,001
Resultados COVID-19				
Diagnóstico confirmado	10 (7,14%) (n = 10)	26 (16,99%) (n = 26)	33 (29,20%) (n = 33)	<0,001
Tempo para início (meses)	7,80 (3,22)	6,73 (3,35)	7,30 (3,21)	0,655
Duração da doença (dias)	8,30 (5,76)	11,19 (11,61)	11,73 (4,84)	0,262
Admissão de emergência hospitalar	4 (40,00%)	4 (15,38%)	8 (24,24%)	0,282
Admissão na UTI	2 (20,00%)	1 (3,84%)	4 (12,12%)	0,238
O ₂ suplementar	1 (10,00%)	1 (3,85%)	4 (12,12%)	0,508
Ventilação mecânica	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	-
Morte	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	-

A tabela mostra frequência (%) ou média (desvio padrão); n = número de pacientes; HHC = contatos domiciliares;
 UTI = Unidade de Terapia Intensiva
 † Teste qui-quadrado para variáveis categóricas (ou teste exato de Fisher se frequência ≤ 5); 1-way ANOVA ou testes de Kruskal-Wallis para variáveis contínuas

5.1 Fator de risco principal - Hanseníase

Pacientes com hanseníase tiveram um risco maior de desenvolver COVID-19 do que pacientes sem hanseníase de acordo com a análise de sobrevivência não ajustada (Figura 3). Contudo, o modelo hierárquico mostrou que esse risco provavelmente estava relacionado a uma exposição mais frequente a contatos intradomiciliares infectados com SARS-CoV-2. Na verdade, os pacientes com hanseníase foram expostos com mais frequência aos contactantes domiciliares infectados por Sars-CoV-2 (n = 33/113 (29,20%)) do que pacientes sem hanseníase (contactantes intradomiciliares de hanseníase + controles; n = 36/293 (12,29%)) (p <0,001). Ao analisar o HR para ocorrência de COVID-19 em pacientes com hanseníase *versus* pacientes não hansenianos (contactantes intradomiciliares de hanseníase + controles), ajustando esses

resultados apenas para o histórico de contato intradomiciliar com COVID-19, constatou-se que a hanseníase ainda influenciou na ocorrência dessa infecção viral (HR = 2,08; 95% CI= 1,29-3,36).

Finalmente, o modelo de risco proporcional hierárquico de Cox predefinido mostrou que uma história positiva de um contactante intradomiciliar positivo para COVID-19 foi um fator de risco significativo para a ocorrência de COVID-19 (HR = 8,04;95% CI= 4,93-13,11). Diabetes mellitus também aumenta o risco de ocorrência de COVID-19 (HR = 2,06; 95% CI = 1,04-4,06) (Figura 4). Este modelo estatístico principal mostrou que gênero, idade, hipertensão, obesidade; abuso de drogas, uso de talidomida, uso de corticosteroides, uso de clofazimina, uso de dapsona, hanseníase ativa e o número de doses de BCG recebidas não atuaram como fatores de risco ou de proteção para a ocorrência de COVID-19 (Figura 4).

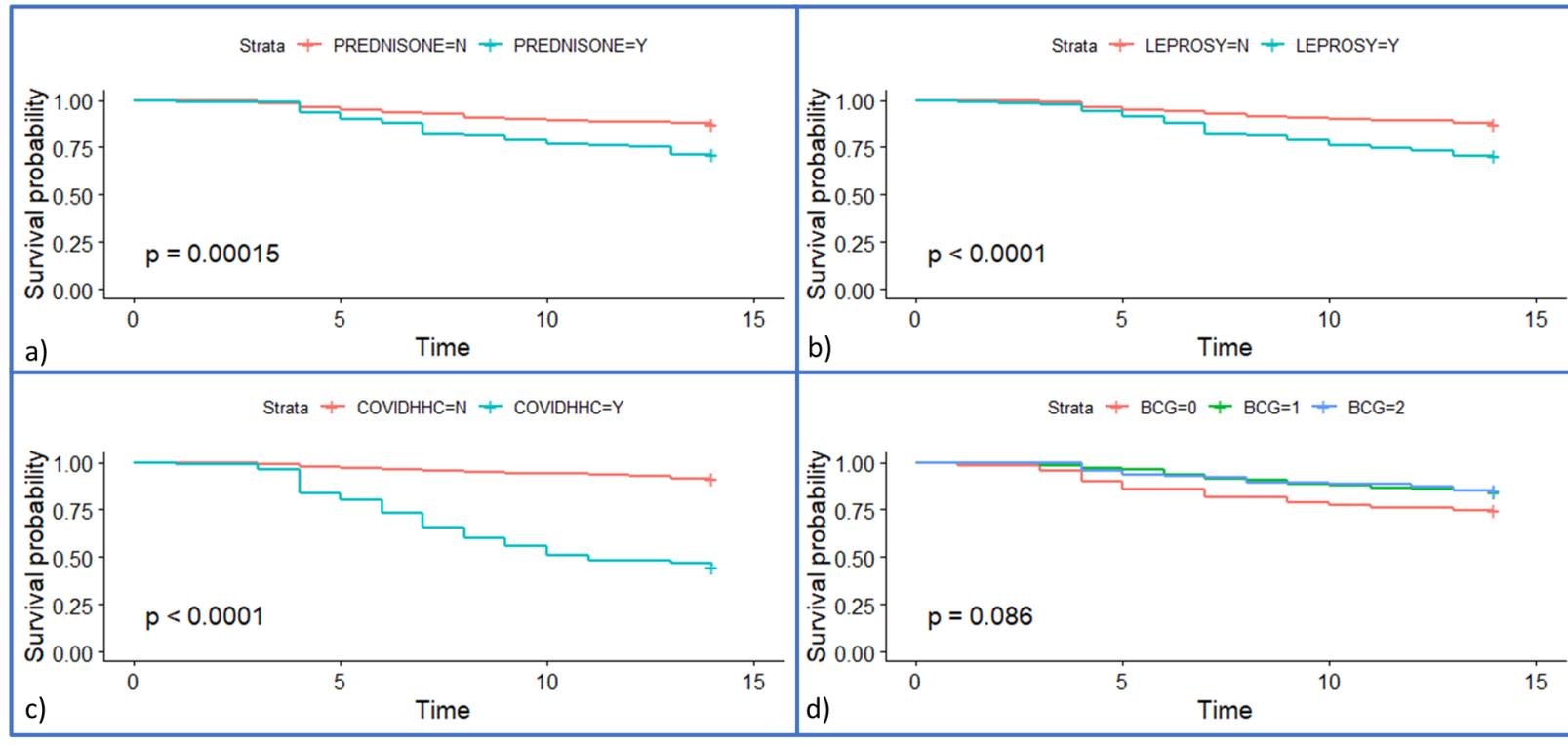


Figura 3 – Curvas de sobrevivência não ajustadas representando possíveis fatores de risco para a ocorrência de COVID-19.

Legenda: a) uso de prednisona; b) hanseníase ativa; c) Contactante domiciliar com COVID-19; d) Doses de Bacilo Calmette-Guérin. A probabilidade de sobrevivência refere-se ao número de meses livres do diagnóstico de COVID-19.

Fonte: A autora (2021).

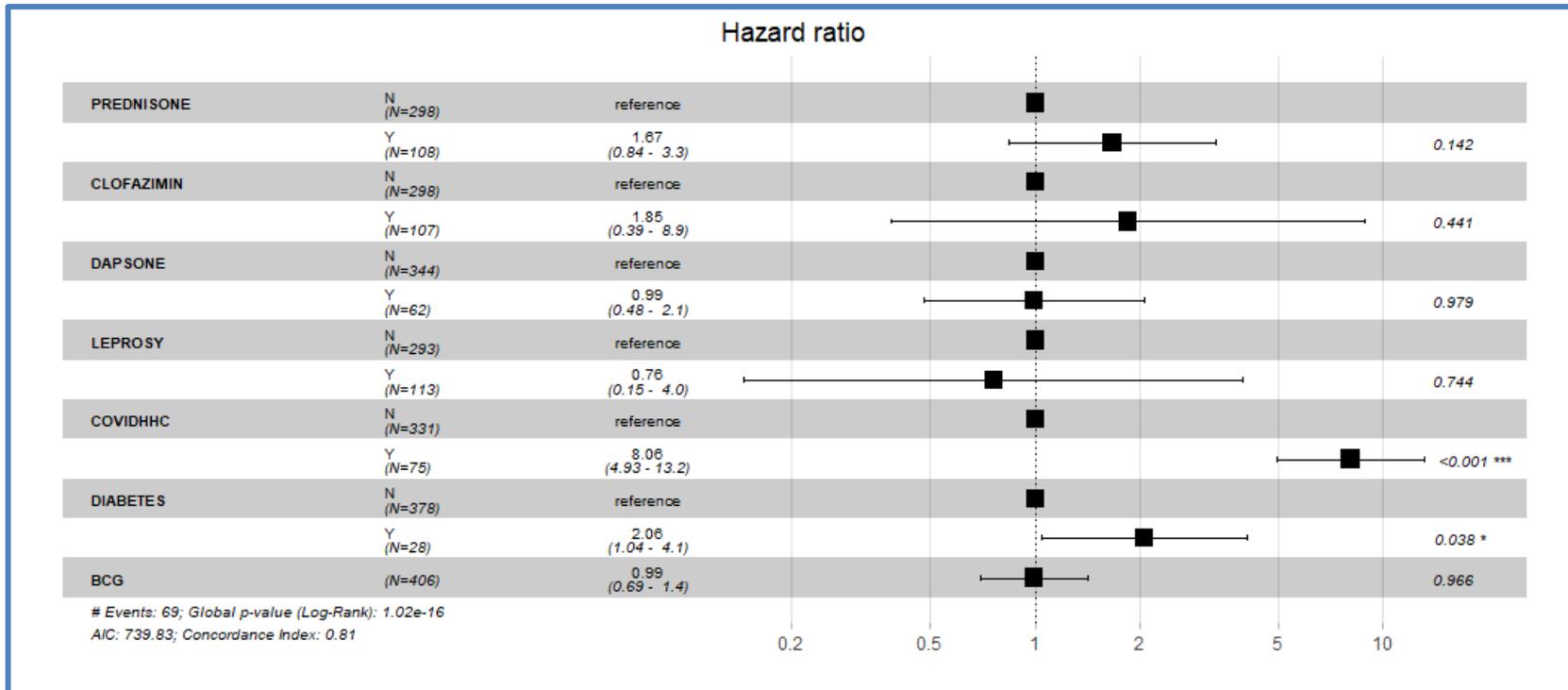


Figura 4 – Razões de risco (HR) e intervalos de confiança de 95% calculados pelo modelo de riscos proporcionais de Cox.

Fonte: A autora (2021).

5.2 Análise exploratória

Na análise não ajustada com grupos controles como referência, o HRs correspondente para ocorrência da COVID-19 foi de 2,55 (95% CI = 1,23-5,28) para contatos intradomiciliares de hanseníase e 4,62 (95% CI= 2,28-9,38) para hanseníase ativa (Tabela 2). Apenas pacientes com hanseníase ativa apresentaram um maior risco de COVID-19 em um modelo exploratório totalmente ajustado (HR = 2,91; 95% CI = 1,33-6,32) (Tabela 2). Nesta análise exploratória totalmente ajustada, semelhante ao modelo hierárquico principal, não houve evidência de efeitos protetores de uma ou duas doses de BCG em comparação com 0. O contato intradomiciliar de COVID-19 aumentou o risco de COVID-19 em mais de 7 vezes (HR = 7,43 (IC 95% = 4,35-12,68)) (Tabela 2).

Tabela 2 – Análise exploratória testando os efeitos do status da hanseníase, contato domiciliar de BCG e COVID em risco de COVID-19 (N = 406).

		COVID-19 confirmado	HR não ajustado (IC 95%)	HR totalmente ajustado (IC 95%) †
Status da hanseníase	Controle (n = 140)	10	1,00	1,00
	Contactante de hanseníase (n = 153)	26	2,55 (1,23-5,28) p = 0,012	2,22 (0,90-5,43) p = 0,080
	Hanseníase ativa (n = 113)	33	4,62 (2,28-9,38) p <0,001	2,91 (1,33-6,32) 0,007
Vacinação BCG (doses)	0 (n = 71)	18	1,00	1,00
	1 (n = 207)	32	0,56 (0,31-0,99) p = 0,048	0,98 (0,52-1,85) p = 0,956
	2 (n = 128)	19	0,54 (0,28-1,02) p = 0,058	0,63 (0,28-1,39) p = 0,259
Contato intradomiciliar COVID-19	Não (n = 331)	28	1,00	1,00
	sim (n = 75)	41	8,96 (5,53-14,54) p = <0,001	7,43 (4,35-12,68) p <0,001

n = número de pacientes; HR = razão de risco; IC = intervalo de confiança; BCG = Bacillus Calmette-Guérin.

† Ajustado para faixa etária, sexo, obesidade, hipertensão, diabetes, tabagismo, abuso de álcool, abuso de drogas, uso de equipamentos de proteção individual, distanciamento social, hanseníase prévia, doses de BCG, contato domiciliar COVID-19. Na análise totalmente ajustada, nenhum ponto de corte estatístico foi utilizado para a seleção das variáveis.

A maioria das variáveis relacionadas às condições sociais foi extremamente difícil de representar neste estudo devido à subjetividade dos dados. No entanto, o desemprego afetou 47 pacientes com hanseníase ativa (41,59%), 37 contactantes intradomiciliares de hanseníase (24,18%) e 20 controles (14,29%). A taxa de desemprego foi maior nos pacientes com hanseníase ativa em comparação aos contactantes intradomiciliares de hanseníase ($p = 0,003$) e aos controles ($p < 0,001$). A taxa de desemprego também foi maior nos contactantes intradomiciliares de hanseníase em comparação com os controles ($p = 0,047$). A distribuição étnica dos grupos também foi diferente. Pacientes com hanseníase ativa foram mais comumente representados por pacientes autodeclarados pretos (31,97%) e pardos (33,63%) quando comparados aos contatos intradomiciliares de pacientes com hanseníase ($p = 0,003$) e controles ($p = 0,007$). Por outro lado, 52,14% dos controles, 45,10% dos contatos intradomiciliares de pacientes com hanseníase e 33,63% dos pacientes com hanseníase ativa foram classificados como brancos.

5.3 Desfechos alternativos - gravidade do COVID-19 e presença de incapacidades físicas

Na amostra total, nenhum paciente morreu de COVID-19. A idade foi o único fator associado com desfechos graves em pacientes com diagnóstico de COVID-19 ($p = 0,005$). A infecção por SARS-CoV-2 não foi associada com a frequência ou intensidade das reações hansênicas. Além disso, não houve associação entre o grau de incapacidade e a ocorrência da COVID-19.

6 DISCUSSÃO

Desde o início da pandemia de COVID-19, a evolução do SARS-CoV-2 associada à coinfeção do *M. leprae* tem atraído grande interesse. Esse interesse justifica-se pela possibilidade de estados reacionais da hanseníase refratária durante a fase inflamatória da COVID-19 (SCHMITZ; DOS SANTOS, 2021). Além disso, estudos de laboratório sugeriram possível supressão de SARS-CoV-2 em pacientes com uma resposta imunológica celular estimulada, cuja condição pode ser alcançada após a vacinação BCG (MADAN et al., 2020). Este é um dos primeiros estudos prospectivos baseado em dados primários coletados em uma região endêmica de hanseníase para avaliar os fatores de risco para o desenvolvimento de COVID-19.

Um estudo descritivo realizado na região Nordeste do Brasil mostrou que apenas 1% dos 378 pacientes com hanseníase pesquisados desenvolveram COVID-19. Embora isso possa representar uma possível proteção contra COVID-19, deve-se também considerar que esta pesquisa foi realizada durante o primeiro pico epidêmico e que a taxa de COVID-19 mais do que duplicou nesta região (SANTOS et al., 2020; MURHEKAR et al., 2020). Em outro estudo transversal realizado na região Centro-Oeste do Brasil por este mesmo grupo, após o primeiro pico epidêmico da COVID-19, mostrou que 18,75% dos pacientes com hanseníase desenvolveram infecção viral (MORAIS JUNIOR et al., 2021). Provavelmente, estudos iniciais foram influenciados pela fase da pandemia e pela taxa de infecção local. O presente estudo mostrou uma incidência de COVID-19 de 29,20% em pacientes com hanseníase.

Na presente análise de sobrevida, pacientes com hanseníase ativa foram mais frequentemente afetados por COVID-19 do que contactantes intradomiciliares de hanseníase e do que controles. Embora, provavelmente, fatores confundidores tenham influenciado essa associação, este resultado pode apoiar a hipótese de que a imunossupressão relativa na hanseníase pode aumentar a suscetibilidade ao SARS-CoV-2 (SAXENA et al., 2021). Se essa hipótese for verdadeira, possivelmente, os pacientes multibacilares teriam um risco maior de adquirir COVID-19, mas a amostra de pacientes com hanseníase ativa do presente estudo não foi adequada para testar esse tópico. A fim de evitar fatores de confusão, aplicou-se um modelo multivariado de riscos proporcionais de Cox projetado previamente no protocolo do estudo. O modelo principal mostrou que nenhuma característica relacionada à hanseníase ou à vacinação BCG agiu como fator de risco ou fator de proteção contra COVID-19. Alternativamente, este modelo mostrou que contato intradomiciliar com COVID-19 e a presença de diabetes eram

fatores de risco para COVID-19. Embora haja a suposição de que a hanseníase não é um risco direto para COVID-19, a relevância clínica da análise de sobrevivência deste estudo não deve ser negligenciada (Figura 3), especialmente, porque uma análise *post hoc* da influência da hanseníase na COVID-19 mostra um intervalo de confiança de 95% muito estreito, variando de 1,62 a 4,16.

Pacientes com hanseníase foram mais frequentemente expostos a SARS-CoV-2 do que pacientes não-hansenianos. Esse resultado reforça a possibilidade de que pacientes com hanseníase sejam mais vulneráveis à COVID-19 devido a outros fatores sociais ou de saúde. É amplamente conhecido que a pobreza está associada com a hanseníase (NERY et al., 2019). A condição socioeconômica também pode influenciar a ocorrência de COVID-19. Famílias com dificuldades econômicas são mais propensas a violar as recomendações de distanciamento social para atender às necessidades básicas da família. Mesmo que a pandemia de COVID-19 tenha afetado inicialmente os países desenvolvidos, há evidências crescentes de que a pobreza está relacionada a um maior risco de COVID-19 (NERY et al., 2019; ROCHA et al., 2021).

Algumas variáveis reforçam essa possibilidade. Na população estudada, a taxa de desemprego foi considerada elevada, principalmente, em pacientes com hanseníase. A distribuição étnica dos pacientes também representou as desigualdades sociais e econômicas brasileiras, uma vez que os grupos étnicos pardos e negros costumam ser mais vulneráveis à hanseníase. Provavelmente, outros fatores sociais e econômicos desempenham um papel importante no risco de desenvolvimento da COVID-19, porém, esses fatores devem ser melhor analisados em estudos futuros voltados para esse fim, incluindo análises qualitativas.

Na população total, o único fator de risco para um desfecho grave na infecção por COVID-19 foi a idade. Pacientes idosos provavelmente estão incluídos em uma população mais frequentemente afetada pela COVID-19 de forma mais grave. A idade também está relacionada à intensa inflamação pulmonar (FARGHALY; MAKBOUL, 2021). Outros fatores de risco, como obesidade e hipertensão, não foram relacionados à COVID-19 grave. Contudo, deve-se considerar que o tamanho da população não foi suficiente para detectar esses resultados secundários. Ao contrário da hipótese anterior, a vacinação com BCG não foi relacionada à gravidade da COVID-19. Este resultado está em concordância com os resultados de relatórios recentes (ARLEHAMN; SETTE; PETERS, 2020).

De acordo com os resultados de um estudo transversal anterior, a coinfeção hanseníase/COVID-19 não foi relacionada a uma maior frequência de reações hansênicas do Tipo I ou Tipo II. Os pacientes coinfectados não apresentaram mais morbidades do que os pacientes com hanseníase sem COVID-19. Embora as reações hansênicas aparentemente não

tenham sido influenciadas por COVID-19, não se deve negligenciar o potencial de um estado inflamatório crônico para induzir dano neural. Um estudo anterior mostrou que os mediadores inflamatórios IL-6 e IL-12B estavam cronicamente elevados em pacientes com hanseníase que desenvolveram COVID-19 (MORAIS JUNIOR et al., 2021). Os pacientes com hanseníase representam uma população vulnerável que necessita de atenção (RATHOD et al., 2020; KURIZKY et al., 2020).

Apesar do tamanho da amostra pretendido ter sido alcançado e o modelo final ter apresentado um resultado clinicamente relevante, algumas limitações devem ser reconhecidas. A existência de fatores de confusão deve sempre ser considerada em protocolos de qualquer estudo observacional, embora estudos prospectivos sejam fundamentais para um desenho de ensaio clínico adequado. Novos ensaios são importantes para testar os efeitos das drogas, como clofazimina e dapsona, no desenvolvimento de COVID-19. Um estudo anterior *in vitro* relatou as propriedades antivirais da clofazimina em uma dose diária de 200 mg (YUAN et al., 2020; YUAN et al., 2021). A dosagem usual de clofazimina utilizada para o tratamento da hanseníase, 50 mg, pode não ter um efeito supressor sobre SARS-CoV-2. Nenhum paciente usou uma dosagem maior de clofazimina (ROY et al., 2015).

7 CONCLUSÃO

Conclui-se que pacientes com hanseníase podem ser vulneráveis à COVID-19, embora fatores imunológicos aparentemente não estejam envolvidos. Fatores sociais e econômicos devem ser sempre considerados para a prevenção e cuidado adequados dos pacientes com hanseníase. O modelo apresentado pelo presente estudo não indicou efeitos do uso de clofazimina ou dapsona ou da vacinação BCG na ocorrência de COVID-19. Esforços públicos, incluindo vacinação, devem ser priorizados para populações vulneráveis em países onde a hanseníase é endêmica, a fim de reduzir o impacto das pandemias no manejo da hanseníase.

Diante do exposto conclui-se que existe uma relação entre o risco para o desenvolvimento da COVID-19, o risco para o desenvolvimento de complicações graves da COVID-19 e a presença de infecção por *M. leprae*, em que nos pacientes pesquisados que foram vacinados com uma ou duas doses de BCG não apresentaram resultados conclusivos para determinar que a BCG possa ser um fator de risco ou fator de proteção contra COVID-19. Apesar da idade ser constatada como o único fator que pode ser associado a desfechos graves em pacientes com diagnóstico de COVID-19 ($p = 0,005$), não evidenciou-se relação com os portadores de hanseníase. O modelo apresentado constatou ainda que não houve a identificação de efeitos provocados pela utilização de clofazimina ou dapsona ou da vacinação BCG na ocorrência de COVID-19.

Constatou-se que as características demográficas dos pacientes atendidos no ambulatório de hanseníase do Hospital Universitário de Brasília (HUB) durante a pandemia da COVID-19, tais como sexo, idade, obesidade, hipertensão, contato domiciliar anterior à COVID-19 podem estar associadas à infecção do novo coronavírus, assim como coinfeção de hanseníase, haja vista que as características clínicas relacionadas à hanseníase (hanseníase ativa, contactante domiciliar com hanseníase, hanseníase prévia, uso de clofazimina, uso de dapsona, uso de rifampicina, uso de corticosteroides, uso de talidomida, uso de pentoxifilina e número de doses de BCG também são variáveis relevantes para a análise do risco de desenvolvimento de complicações graves.

Outros possíveis fatores de risco para a ocorrência da COVID-19 em uma população vulnerável sob risco de hanseníase atingiram um baixo limiar de evidência e, por isso, não foi possível realizar uma associação consistente com o estado de hanseníase e COVID-19.

Apesar da impossibilidade da infecção por SARS-CoV-2 ser associada com a frequência, sequelas ou intensidade das reações hansênicas ressalta-se que é prudente avaliar continuamente o potencial de um estado inflamatório crônico para induzir dano neural.

No presente estudo, duas vacinas BCG foram utilizadas para a profilaxia dos contactantes domiciliares com hanseníase, cujo desfecho principal foi definido como COVID-19, a qual foi detectada por transcrição reversa da reação em cadeia de polimerase. Observou-se, portanto, que não houve evidência de efeitos protetores de uma ou duas doses de BCG, não comprovando assim, o potencial papel protetor dessa vacina contra a COVID-19 ou contra o desenvolvimento de formas graves desta doença. Testou-se ainda uma interação hipotética entre o status de hanseníase e o status de BCG, por meio de testes de razão de verossimilhança.

Quanto à medicação utilizada no tratamento da hanseníase e das reações hansênicas, tais como a dapsona, a clofazimina, a prednisona e a talidomida apresentaram o mesmo resultado das outras variáveis, como hanseníase ativa e o número de doses de BCG recebidas, ou seja, ambos não apresentaram nenhuma resposta que os indicassem como fatores de risco ou de proteção para a ocorrência de COVID-19.

Portanto, de acordo com o presente estudo o enfrentamento da COVID-19 deve ocorrer simultaneamente com o atendimento dos portadores de hanseníase, visto que os estudos demonstraram que não se deve negligenciar a ocorrência das reações hansênicas sem o mediante a elevação do risco de desenvolvimento de incapacidades, de modo a causar interações, podendo afetar a resposta imunológica, além de sobrecarregar o sistema de saúde exaurido pela pandemia gerada pela COVID-19.

REFERÊNCIAS

- ANDRADE, E. S. N.; BRANDÃO, J. G.; SILVA, Juliana Souza; KURIZKY, P. S.; ROSA, P. S.; ARAÚJO, W. N.; GOMES, C. M. A systematic review and meta-analysis of studies on the diagnostic accuracy and screening of tests to detect antimicrobial resistance in leprosy. **Diagn Microbiol Infect Dis**, v.100, n.1, p.115325, 2021.
- ANTUNES, D. E.; GOULART, I. M. B.; GOULART, L. R. Will cases of leprosy reaction increase with covid-19 infection? **PLoS Negl Trop Dis**, v. 14, p. 1-4, 2020.
- ARAÚJO, M. G. Hanseníase no Brasil. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, 2003. Disponível em: https://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0037-86822003000300010&script=sci_arttext&tlng=pt. Acesso em: 4 maio 2021.
- ARLEHAMN, C. S. L.; SETTE, A.; PETERS, B. Lack of evidence for BCG vaccine protection from severe COVID-19. **Proc Natl Acad Sci**, v. 117, 25203, LP – 25204, 2020.
- BRANDSMA, J. W.; VAN BRAKEL, W. H. WHO disability grading: Operational definitions. **Lepr Rev**, v. 74, p. 366-373, 2003.
- BRASIL. Ministério da Saúde. **Guia para o controle de Hanseníase**. Ministério da Saúde, Secretaria de Políticas de Saúde, Departamento de Atenção Básica, 2002. Disponível em: https://bvsm.s.saude.gov.br/bvs/publicacoes/guia_de_hansenia.se.pdf. Acesso em: 4 maio 2021.
- BRASIL. Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde. Boletim Epidemiológico. Situação epidemiológica da hanseníase no Brasil – análise de indicadores selecionados na última década e desafios para eliminação. **Bol Epidemiol.**, 44, n. 11, p. 1-12, 2013.
- BRASIL. Ministério da Saúde. **Hanseníase: com tratamento correto, a doença tem cura**. Blog da Saúde, Ministério da Saúde, 2015. Disponível em: <http://www.blog.saude.gov.br/index.php/entenda-o-sus/50085-hansenia.se-com-tratamento-correto-a-doenca-tem-cura>. Acesso em: 4 maio 2021.
- BRASIL. Ministério da Saúde. **Diretrizes para a vigilância, atenção e eliminação da Hanseníase como problema de saúde pública: manual técnico-operacional**. 2016.
- BRASIL. **Guia prático sobre Hanseníase**. Ministério da Saúde, 2017. Disponível em: <https://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2017/novembro/22/Guia-Pratico-deHansenia.se-WEB.pdf>. Acesso em: 4 maio 2021.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Guia de Vigilância Epidemiológica: Emergência de Saúde Pública de Importância Nacional pela Doença pelo Coronavírus 2019 - Vigilância de Síndromes Respiratórias Agudas COVID-19**. 5 de agosto de 2020a. 58p.
- BRASIL. Ministério da Saúde. **Diretrizes para diagnóstico e tratamento da COVID-19**. Publicação em 6 de abril de 2020. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde – SCTIE. Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovações em Saúde – DGITIS. Brasília-DF, 2020b. 398 p.

BRASIL. Ministério da Saúde. **O que é COVID-19?** Publicação em 8 de abril de 2021. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/coronavirus/o-que-e-o-coronavirus>. Acesso em: 1 ago. 2021.

COOMES, E. A.; HAGHBAYAN, H. Interleukin-6 in Covid-19: A systematic review and meta-analysis. **Rev Med Virol**, e. 2141, p. 1-9, 2020.

COPERCHINI, F.; CHIOVATO, L.; CROCE, L.; MAGRI, F.; ROTONDI, M. The cytokine storm in COVID-19: An overview of the involvement of the chemokine/chemokine-receptor system. **Cytokine Growth Factor Rev**, v. 53, p. 25-32, 2020.

FARGHALY, S.; MAKBOUL, M. Correlation between age, sex, and severity of Coronavirus disease-19 based on chest computed tomography severity scoring system. **Egypt J Radiol Nucl Med**, v. 52, p. 1-8, 2021.

FAROUK, A.; SALMAN, S. Dapsone and doxycycline could be potential treatment modalities for COVID-19. **Med. Hypotheses**, v. 140, 109768, 2020.

FRADE, M. A. C.; PAULA, N. A.; GOMES, C. M. 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**, v. 11, e0005375, 2017.

GURUNG, P.; GOMES, C. M.; VERNAL, S.; LEEFLANG, M. M. G. Diagnostic accuracy of tests for leprosy: a systematic review and meta-analysis. **Clin Microbiol Infect**, v. 25, p. 1.315-1.327, 2019.

HANSEN, G. A. Causes of leprosy. Translated by Pallamary P. **Int J Lepr Other Mycobact Dis.**, v. 23, p. 307-9, 1955.

HARBOE, M. Overview of host-parasite relations. In: HASTINGS, R. C. **Leprosy**. New York: Churchill Livingstone, 1994. p. 87-112.

HORBY, P.; LIM, W. S.; EMBERSON, J. R. et al. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19. **N Engl J Med**, v. 384, p. 693-704, 2021.

KURIZKY, P. S.; CERQUEIRA, S. R. P. S.; CUNHA, D. V. et al. The challenge of concomitant infections in the coronavirus disease 2019 pandemic era: Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection in a patient with chronic Chagas disease and dimorphic leprosy. **Rev Soc Bras Med Trop**, v. 53, e20200504, 2020.

LASTÓRIA, J. C.; ABREU, M. A. M. M. Leprosy: Review of the epidemiological, clinical, and etiopathogenic aspects - Part 1. **An Bras Dermatol**, v. 89, p. 205-218, 2014.

LIMEIRA, O. M.; GOMES, C. M.; MORAIS, O. O.; CESETTI, M. V.; ALVAREZ, R. R. A. Active search for leprosy cases in Midwestern Brazil: a serological evaluation of asymptomatic household contacts before and after prophylaxis with bacillus Calmette-Guérin. **Rev Inst Med Trop Sao Paulo**, 2013.

MADAN, M.; PAHUJA, S.; MOHAN, A. et al. TB infection and BCG vaccination: are we protected from COVID-19? **Public Health**, v. 185, p. 91-92, 2020.

MILLER, A. et al. Correlation between universal BCG vaccination policy and reduced morbidity and mortality for COVID-19: an epidemiological study. **MedRxiv**, 2020.

MORAES, M. O.; CARDOSO, C. C.; VANDERBORGHT, P. R.; PACHECO A. G. Genetics of host response in leprosy. **Lepr Rev.**, v. 77, p. 189-202, 2006.

MORAIS JUNIOR, G. S.; KURIZKY, P. S.; CERQUEIRA, S. R. P. S. et al. Enhanced IL-6 and IL-12B Gene Expression After SARS-CoV-2 Infection in Leprosy Patients May Increase the Risk of Neural Damage. **Am J Trop Med Hyg**, p. 1-5, 2021.

MURHEKAR, M. V.; BHATNAGAR, T.; SELVARAJU, S. RADE, K.; SARAVANAKUMAR, V.; VIVIAN THANGARAJ, J. W. et al. Prevalência de infecção por SARS-CoV-2 na Índia: Resultados do sorosurvey nacional, maio-junho de 2020. **Indian J Med Res.**, v. 152, p. 48-60, 2020.

NERY, J. S.; RAMOND, A.; PESCARINI, J. M. et al. Socioeconomic determinants of leprosy new case detection in the 100 Million Brazilian Cohort: a population-based linkage study. **Lancet Glob Heal**, v. 7, e1226-e1236, 2019.

RATHOD, S.; SUNEETHA, S.; NARANG, T. et al. Management of Leprosy in the Context of COVID-19 Pandemic: Recommendations by SIG Leprosy (IADVL Academy). **Indian Dermatol Online J**, v. 11, p. 345-348, 2020.

REES, R. F. W.; YONG, D. B. The microbiology of leprosy. In: HASTINGS, R. C. **Leprosy**. 2th Edinbuhg: Churchil Livingstone, 1994. p. 49-83.

RIBEIRO, Mara Dayanne Alves; SILVA, Jefferson Carlos Araujo; OLIVEIRA, Sabryna Brito. Estudo epidemiológico da hanseníase no Brasil: reflexão sobre as metas de eliminação. **Rev Panam Salud Publica**, v. 42, 2018.

ROCHA, R.; ATUN, R.; MASSUDA, A. et al. Effect of socioeconomic inequalities and vulnerabilities on health-system preparedness and response to COVID-19 in Brazil: a comprehensive analysis. **Lancet Glob Heal**, p. 1-11, 2021.

ROY, K.; SIL, A.; DAS, N. K.; BANDYOPADHYAY, D. Effectiveness and safety of clofazimine and pentoxifylline in type 2 lepra reaction: a double-blind, randomized, controlled study. **Int J Dermatol**, v. 54, p. 1.325-1.332, 2015.

SANTOS, S. O. **Hanseníase**. Secretária da Saúde Tocantins, 2018. Disponível em: <https://saude.to.gov.br/vigilancia-em-saude/doencas-transmissiveis-e-nao-transmissi-veis/hanseniaze/menores-de-15-anos/>. Acesso em: 4 maio 2021.

SANTOS, V. S.; QUINTANS-JÚNIOR, L. J.; BARBOZA, W. S.; ARAÚJO, A. S. A.; MARTINS-FILHO, R. P. Clinical Characteristics and Outcomes in Patients With COVID-2019 and Leprosy. **J Eur Acad Dermatology Venereol**, 2020.

SANAR MEDICINA. **Os 15 tratamentos para COVID-19 mais comentados**. Publicação em 2020. Disponível em: <https://www.sanarmed.com/os-15-tratamentos-para-covid-19-mais-comentados>. Acesso em: 1 ago. 2021.

SAXENA, S.; KHURANA, A.; B. S. et al. Severe type 2 leprosy reaction with COVID-19 with a favourable outcome despite continued use of corticosteroids and methotrexate and a hypothesis on the possible immunological consequences. **Int J Infect Dis**, v. 103, p. 549-551, 2021.

SCHMITZ, V.; DOS SANTOS, J. B. COVID-19, hanseníase e neutrófilos. **PLoS Negl Trop Dis.**, 15: e0009019, 2021.

SIUNIS. Universidade Federal da Bahia. **Hanseníase: o que é, causas, sinais e sintomas, tratamento, diagnóstico e prevenção**. SIUNIS, 2019. Disponível em: <https://siunis.ufba.br/hanseniaze-o-que-e-causas-sinais-e-sintomas-tratamento-diagnostico-e-prevencao>. Acesso em: 4 maio 2021.

STONE, J. H.; FRIGAULT, M. J.; SERLING-BOYD, N. J. et al. Efficacy of Tocilizumab in Patients Hospitalized with Covid-19. **N Engl J Med**, p. 1-12, 2020.

SULLIVAN, K. M.; DEAN, A.; SOE, M. M. OpenEpi: a web-based epidemiologic and statistical calculator for public health. **Public Health Rep**, v. 124, p. 471-474, 2009.

TALHARI, S.; NEVES, R. G. **Dermatologia tropical: hanseníase**. Manaus: Editora Tropical, 1997.

VAN BRAKEL, W. H. Peripheral neuropathy in leprosy and its consequences. **Lepr Rev.**, v. 71, p. 146-53, 2000.

VON ELM, E.; ALTMAN, D. G.; EGGER, M.; POCOCK, S. J.; GÖTZSCHE, P. C.; VANDENBROUCKE, J. P. The strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: Guidelines for reporting observational studies. **Int J Surg**, v. 12, p. 1.495-1.499, 2014.

WANG, D.; HU, B.; HU, C.; ZHU, F.; LIU, X.; ZHANG, J. et al. **Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients with 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China**. JAMA. 2020 Feb.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **Guidelines for the Diagnosis, Treatment and Prevention of Leprosy**, v. 1, p. 87, 2018.

YUAN, S.; YIN, X.; MENG, X. et al. Clofazimine is a broad-spectrum coronavirus inhibitor that antagonizes SARS-CoV-2 replication in primary human cell culture and hamsters. **Res Sq**, p. 1-17, 2020.

YUAN, S.; YIN, X.; MENG, X.; CHAN, J. F-W.; YE, Z. W.; RIVA, L. et al. A clofazimina inibe amplamente os coronavírus, incluindo o SARS-CoV-2. **Natureza**, 2021.

YELLOWBOOK. COVID-19: saiba tudo sobre a epidemiologia do novo coronavírus. 2
Disponível em: <https://www.sanarmed.com/coronavirus-saiba-tudo-sobre-a-epidemiologia-covid-19-yellowbook>. Acesso em: 1 ago. 2021.

APÊNDICE

APÊNDICE A – Publicações

Publicação 1: CERQUEIRA, Selma Regina Penha Silva et al. The influence of leprosy-related clinical and epidemiological variables in the occurrence and severity of COVID-19: A prospective cohort study. **PLoS neglected tropical diseases**, v. 15, n. 7, p. e0009635, 2021.

Disponível em: <https://journals.plos.org/plosntds/article?id=10.1371/journal.pntd.0009635>

The screenshot shows the PubMed.gov search results page. At the top, there is a blue header with the NIH logo and the text 'National Library of Medicine National Center for Biotechnology Information'. A 'Log in' button is on the right. Below the header is the PubMed.gov logo and a search bar containing the query 'The influence of leprosy-related clinical and epidemiological variables in the'. To the right of the search bar is a 'Search' button. Below the search bar are links for 'Advanced', 'Create alert', 'Create RSS', and 'User Guide'. Below the search bar, it says 'Found 1 result for The influence of leprosy-related clinical and epidemiological varia...'. To the right of this text are buttons for 'Save', 'Email', 'Send to', and 'Display options'. Below this is the article information: 'PLOS Negl Trop Dis. 2021 Jul 28;15(7):e0009635. doi: 10.1371/journal.pntd.0009635. eCollection 2021 Jul.' The main title of the article is 'The influence of leprosy-related clinical and epidemiological variables in the occurrence and severity of COVID-19: A prospective real-world cohort study'. Below the title are the authors: 'Selma Regina Penha Silva Cerqueira^{1 2}, Patrícia Duarte Deps³, Débora Vilela Cunha², Natanael Victor Furtunato Bezerra¹, Daniel Holanda Barroso^{1 2}, Ana Bárbara Sapienza Pinheiro⁴, Gecilmara Salviato Pillegi⁵, Taynah Alves Rocha Repsold³, Patrícia Shu Kurizky^{1 2}, Simon M Collin³, Ciro Martins Gomes^{1 2 4}'. Below the authors are links for 'Affiliations + expand', 'PMID: 34319982', 'PMCID: PMC8351963', and 'DOI: 10.1371/journal.pntd.0009635'. At the bottom left, there is a link for 'Free PMC article'. On the right side of the page, there are sections for 'FULL TEXT LINKS' with a button for 'OPEN ACCESS TO FULL TEXT PLOS NEGLECTED TROPICAL DISEASES' and a 'PMC Full text' button. Below this is the 'ACTIONS' section with buttons for 'Cite' and 'Favorites'. Below that is the 'SHARE' section with icons for Twitter, Facebook, and a link icon. At the bottom right, there is a 'PAGE NAVIGATION' section.

Publicação 2: MORAIS JUNIOR, Gilberto Santos et al. Enhanced IL-6 and IL-12B Gene Expression After SARS-CoV-2 Infection in Leprosy Patients May Increase the Risk of Neural Damage. **The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 104, n. 6, p. 2190, 2021.

Disponível em: <https://www.ajtmh.org/view/journals/tpmd/104/6/article-p2190.xml>


National Library of Medicine
National Center for Biotechnology Information
Log in



Enhanced IL-6 and IL-12B Gene Expression After SARS-CoV-2 Infection in Lep

✕
Search

Advanced
Create alert
Create RSS
User Guide

Found 1 result for *Enhanced IL-6 and IL-12B Gene Expression After SARS-CoV-2 Infe...*

Save
Email
Send to
Display options

[Am J Trop Med Hyg. 2021 Apr 5;104\(6\):2190-2194. doi: 10.4269/ajtmh.21-0034.](#)
 Online ahead of print.

Enhanced IL-6 and IL-12B Gene Expression After SARS-CoV-2 Infection in Leprosy Patients May Increase the Risk of Neural Damage

Gilberto Santos Morais Junior ¹, Patrícia Shu Kurizky ^{2 3}, Selma Regina Penha Silva Cerqueira ^{2 3}, Daniel Holanda Barroso ², Heidi Luise Schulte ², Cleandro Pires de Albuquerque ^{2 3}, Eliana Teles de Gois ², Laila Salmen Espindola ², Jaime Martins Santana ^{2 4}, Izabela Marques Dourado Bastos ⁴, Carla Nunes de Araújo ², Lícia Maria Henrique da Mota ^{2 3}, Otávio Toledo Nóbrega ^{1 2}, Ciro Martins Gomes ^{2 3 5}

Affiliations + expand
 PMID: 33819170 PMCID: PMC8176471 DOI: 10.4269/ajtmh.21-0034
Free PMC article

FULL TEXT LINKS





ACTIONS





SHARE





PAGE NAVIGATION

Publicação 3: SCHULTE, Heidi Luise et al. SARS-CoV-2/DENV co-infection: a series of cases from the Federal District, Midwestern Brazil. **BMC Infectious Diseases**, v. 21, n. 1, p. 1-8, 2021.

Disponível em: <https://bmcinfectdis.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12879-021-06456-2>


National Library of Medicine
National Center for Biotechnology Information
Log in



×
Search

Advanced Create alert Create RSS
User Guide

Found 1 result for *SARS-CoV-2/DENV co-infection: a series of cases from the Federa...* Save Email Send to Display options

[BMC Infect Dis. 2021 Jul 31;21\(1\):727. doi: 10.1186/s12879-021-06456-2.](#)

SARS-CoV-2/DENV co-infection: a series of cases from the Federal District, Midwestern Brazil

Heidi Luise Schulte ¹, José Diego Brito-Sousa ^{2 3}, Marcus Vinicius Guimarães Lacerda ^{2 4},
 Luciana Anselmi Naves ⁵, Eliana Teles de Gois ^{1 6}, Mariana Sirimarco Fernandes ^{5 7},
 Valéria Paes Lima ^{1 8}, Carlos Henrique Reis Esselin Rassi ^{1 8}, Clara Correia de Siracusa ⁵,
 Lizandra Moura Paravidine Sasaki ^{1 5}, Selma Regina Penha Silva Cerqueira ⁵,
 Cleandro Pires de Albuquerque ^{1 5}, Ana Paula Monteiro Gomides Reis ⁹,
 Ciro Martins Gomes ^{1 5 10}, Patricia Shu Kurizky ^{1 5}, Licia Maria Henrique da Mota ^{1 5},
 Laila Salmen Espindola ¹¹

Affiliations + expand

PMID: 34332542 PMCID: PMC8325531 DOI: 10.1186/s12879-021-06456-2

[Free PMC article](#)

FULL TEXT LINKS

Read free full text at 

 FREE Full text

ACTIONS

“ Cite

☆ Favorites

SHARE





PAGE NAVIGATION

Publicação 4: KURIZKY, Patricia Shu et al. The challenge of concomitant infections in the coronavirus disease 2019 pandemic era: Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection in a patient with chronic Chagas disease and dimorphic leprosy. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 53, 2020.

Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rsbmt/a/J6cyjNw7wGYK57vh6Rf5c7c/?lang=en>

The screenshot shows the PubMed.gov search interface. At the top, the NIH National Library of Medicine logo is visible. A search bar contains the text "The challenge of concomitant infections in the coronavirus disease 2019 pan" with a search button. Below the search bar, there are options for "Advanced", "Create alert", and "Create RSS". A "Log in" button is in the top right corner. Below the search bar, it says "Found 1 result for *The challenge of concomitant infections in the coronavirus diseas...*" with buttons for "Save", "Email", "Send to", and "Display options".

The main content area shows the following details:

- Case Reports** > [Rev Soc Bras Med Trop. 2020 Nov 6;53:e20200504.](#)
- doi: 10.1590/0037-8682-0504-2020. eCollection 2020.
- The challenge of concomitant infections in the coronavirus disease 2019 pandemic era: Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection in a patient with chronic Chagas disease and dimorphic leprosy**
- Patricia Shu Kurizky^{1 2 3}, Selma Regina Penha Silva Cerqueira², Débora Vilela Cunha¹, Cleandro Pires de Albuquerque⁴, Rodrigo Barbosa Aires², Licia Maria Henrique da Mota^{2 4}, Ciro Martins Gomes^{1 2 3 5}

On the right side, there are sections for "FULL TEXT LINKS" (with a link to SciELO.org), "ACTIONS" (with buttons for "Cite" and "Favorites"), and "SHARE" (with icons for Twitter, Facebook, and LinkedIn).