



UnB

Faculdade de Medicina

Programa de Pós-graduação em Ciências Médicas

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

**INFLUÊNCIA DAS VACINAS COM RNA MENSAGEIRO NA OCORRÊNCIA
DAS REAÇÕES HANSÊNICAS EM UM HOSPITAL TERCIÁRIO DO
DISTRITO FEDERAL, BRASIL**

NAIARA DARIS DOS SANTOS

Orientador

Prof. Dr. Ciro Martins Gomes

BRASÍLIA, DF

2024.

**INFLUÊNCIA DAS VACINAS COM RNA MENSAGEIRO NA OCORRÊNCIA
DAS REAÇÕES HANSÊNICAS EM UM HOSPITAL TERCIÁRIO DO DISTRITO
FEDERAL, BRASIL**

Dissertação apresentada ao
Programa de Pós-Graduação em Ciências
Médicas

Linha de Pesquisa: Aspectos
clínicos, epidemiológicos, experimentais,
microbiológicos, patológicos, terapêuticos
e profiláticos das doenças infecciosas.

Orientador: Prof. Dr. Ciro Martins
Gomes

BRASÍLIA, DF

2024.

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

dos Santos , Naiara Daris
dD722i INFLUÊNCIA DAS VACINAS COM RNA MENSAGEIRO NA OCORRÊNCIA
DAS REAÇÕES HANSÊNICAS EM UM HOSPITAL TERCIÁRIO DO DISTRITO
FEDERAL, BRASIL / Naiara Daris dos Santos ; orientador Ciro
Martins Gomes. -- Brasília, 2024.
49 p.

Dissertação(Mestrado em Ciências Médicas) -- Universidade
de Brasília, 2024.

1. Hanseníase. 2. Reações Hansênicas. 3. Vacina Covid 19.
I. Martins Gomes, Ciro, orient. II. Título.

NAIARA DARIS DOS SANTOS

**INFLUÊNCIA DAS VACINAS COM RNA MENSAGEIRO NA OCORRÊNCIA
DAS REAÇÕES HANSÊNICAS EM UM HOSPITAL TERCIÁRIO DO
DISTRITO FEDERAL, BRASIL**

Dissertação apresentada ao
Programa de Pós-Graduação em Ciências
Médicas

Linha de Pesquisa: Aspectos
clínicos, epidemiológicos, experimentais,
microbiológicos, patológicos, terapêuticos
e profiláticos das doenças infecciosas.

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Ciro Martins Gomes (Orientador/Presidente) - Universidade de Brasília (UNB).

Prof. Dr. Daniel Holanda Barroso- Universidade de Brasília (UNB).

Prof. Dra. Débora Dornelas Belchior Costa Andrade- Secretaria de Saúde do Distrito Federal (SES-DF).

Prof. Dr. Alexandre Casimiro de Macedo- Ministério da Saúde do Brasil (MS).

DEDICATÓRIA

“Dedico este trabalho a Deus, que sempre foi o autor da minha vida, do meu destino e o maior apoio nos momentos difíceis. À minha querida família, que tanto admiro, dedico o resultado do esforço realizado ao longo deste percurso.”

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus e a Nossa Senhora pela minha vida e por ter me mantido na trilha certa durante este projeto de pesquisa com saúde e forças para chegar até o final.

Agradeço a minha tia Suely Gomes dos Santos por todo o esforço investido na minha educação, pelo apoio e incentivo que serviram de alicerce para as minhas realizações. À toda a minha família pelo carinho, atenção e apoio que eles me deram durante toda a minha vida.

Agradeço ao meu namorado Orlando Diego que esteve ao meu lado durante o meu percurso acadêmico e que acima de tudo é um grande amigo, sempre presente nos momentos difíceis com uma palavra de incentivo.

Expresso minha gratidão as profissionais e amigas do Hospital Universitário de Brasília Amanda Mesquita, Isnaid Duarte, Jéssica Luana, Luciene da Silva Rocha, Michele Pereira da Silva e Francisca Borges por todo o apoio que me deram ao longo da realização do meu trabalho.

Agradeço a Jurema Brandão pela parceria, se colocando disponível para sanar dúvidas e auxiliar com ideias.

"Sou grata pela confiança depositada por meu orientador, Prof. Dr. Ciro Martins Gomes, e por me manter motivada durante todo o processo, principalmente por sua paciência."

Agradeço à instituição Hospital Universitário de Brasília/EBSERH que me proporciona a chance de expandir os meus horizontes.

Por último, quero agradecer também à Universidade de Brasília e todo o seu corpo docente.

RESUMO

A hanseníase é uma doença infecciosa crônica causada pelo *Mycobacterium leprae* ou pelo *Mycobacterium lepromatosis*. O agente causador da doença tem o poder de estimular resposta imunomediada contra estruturas neurológicas periféricas, resultando em incapacidades. As chamadas reações hansênicas são a principal causa de incapacidades e devem ser prontamente controladas. Além da hanseníase multibacilar, outros fatores de risco para reações hansênicas são as infecções, a vacinação, a gravidez e a concomitância de outras doenças autoimunes. O presente estudo objetivou o monitoramento da ocorrência de reações hansênicas em pacientes com hanseníase imunizados com vacinas de RNA mensageiro (mRNA), em comparação com outras tecnologias de vacinas no lapso temporal da pandemia da COVID-19. Foi feito um estudo transversal em que a variável independente principal consiste na vacinação contra a COVID-19 com tecnologias que utilizam mRNA, e, em que a variável dependente principal foi a ocorrência de reações hansênicas. Os pacientes com hanseníase foram incluídos de forma consecutiva de janeiro de 2022 a setembro de 2023 no ambulatório de dermatologia do Hospital Universitário de Brasília, Universidade de Brasília. Foram avaliados 94 pacientes no estudo em que a maioria recebeu ao menos uma dose de vacina contra a COVID-19. Não houve uma relação significativa entre o tipo de vacina e a ocorrência de reações hansênicas. Todavia, a baciloscopia, demonstrou uma relação positiva com a ocorrência das reações hansênicas. Os resultados sugerem que as vacinas de mRNA e as demais vacinas contra a COVID-19 são seguras em pacientes com hanseníase, não apresentando relação com o aumento do risco para o aparecimento de reações hansênicas. A baciloscopia, responsável por estimar a carga bacteriana da doença, foi o único fator relacionado ao surgimento de reações hansênicas nesse estudo. Portanto, pode-se concluir que a imunização em massa contra a COVID-19 é crucial e segura para o controle da pandemia, incluindo áreas endêmicas para hanseníase. Este fato deve ainda ser reforçado uma vez que pacientes em reação hansênica estão sujeitos a terapias imunossupressoras, apresentando um risco elevado de formas graves da COVID-19.

Palavras-chaves: Hanseníase; Reações Hansênicas; Vacina Covid-19 (contendo mRNA e os demais tipos)

ABSTRACT

Leprosy is a chronic infectious disease caused by *Mycobacterium leprae* or *Mycobacterium lepromatosis*. The disease-causing agent has the power to stimulate an immune-mediated response against peripheral neurological structures, resulting in disabilities. So-called leprosy reactions are the main cause of disability and must be promptly controlled. In addition to multibacillary leprosy, other risk factors for leprosy reactions are infections, vaccination, pregnancy and the concomitant occurrence of other autoimmune diseases. The present study aimed to monitor the occurrence of leprosy reactions in leprosy patients immunized with messenger RNA (mRNA) vaccines, in comparison with other vaccine technologies during the COVID-19 pandemic. This is a cross-sectional study in which the main independent variable consists of vaccination against COVID-19 with technologies that use mRNA, and in which the main dependent variable was the occurrence of leprosy reactions. Patients with leprosy were included consecutively from January 2022 to September 2023 in the dermatology outpatient clinic of the Hospital Universitário de Brasília, Universidade de Brasília (Unb). Ninety-four patients were evaluated in the study, the vast majority received at least one dose of vaccine against COVID-19. There was no significant relationship between the type of vaccine (containing mRNA and other types) and the occurrence of leprosy reactions. However, bacilloscopy demonstrated a positive relationship with the occurrence of leprosy reactions. The results suggest that mRNA vaccines and other vaccines against COVID-19 are safe in patients with leprosy, and are not related to an increased risk of leprosy reactions. Smear microscopy, responsible for estimating the bacterial load of the disease, was the only factor related to the emergence of leprosy reactions in this study. Therefore, it can be concluded that mass immunization against COVID-19 is crucial and safe for controlling the pandemic, including areas endemic for leprosy. This fact must also be reinforced since leprosy reaction patients are subject to immunosuppressive therapies, presenting a high risk of severe forms of COVID-19.

Keywords: Leprosy; Leprosy Reactions; COVID-19 Vaccine (containing mRNA and other types).

SUMÁRIO

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS	xi
LISTA DE FIGURAS	xiv
LISTA DE TABELAS	xv
1. INTRODUÇÃO.....	16
2. REFERENCIAL TEÓRICO	17
2.1 Aspectos epidemiológicos	17
2.2 Período de incubação.....	19
2.3 Imunologia na Hanseníase	20
2.3.1 Carga bacilar e resposta imune	20
2.3.2 Resposta inata ao <i>Mycobacterium leprae</i>	21
a) Patogênese da doença	21
b) Inflamassoma e processo de controle	22
2.3.3. Resposta adquirida ao <i>Mycobacterium leprae</i>	23
a) Aspectos gerais	23
b) Hanseníase e as células T	23
2.4. DIAGNÓSTICO	24
2.5 Tratamento.....	24
2.6. REAÇÕES HANSÊNICAS	25
2.6.1 Ocorrências e manifestações.....	25
2.7 A HANSENÍASE DURANTE A PANDEMIA DA COVID-19	27
2.8 VACINAÇÃO E COVID-19.....	28
2.9 VACINAÇÃO E AS REAÇÕES HANSÊNICAS.....	31
3. JUSTIFICATIVA.....	31
4. OBJETIVOS.....	32
5. METODOLOGIA	33
6. RESULTADOS.....	35
6.1 OCORRÊNCIA DAS REAÇÕES HANSÊNICAS	36
7. DISCUSSÃO.....	39
8. CONCLUSÃO	42
9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	43

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

CoVs	Coronavírus
COVID-19 Doença	do Coronavírus
SARS	Síndrome Respiratória Aguda Grave
MERS	Síndrome Respiratória do Oriente Médio
MS	Ministério da Saúde
SDRA	Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo Grave
SINAN	Sistema de Informação de Agravos de Notificação
PQT	Poliqumioterapia
OMS	Organização Mundial da Saúde
GIF	Grau de Incapacidade Física
TT	Tuberculóide
VV	Virchowiana
Th	T helper
DT	Dimorfo-Tuberculóide
DD	Dimorfo-Dimorfo
DV	Dimorfo-Virchowiana
MB	Multibacilar
PB	Paucibacilar
PGL-1	Glicolípido Fenólico-1
NADPH	Nicotanamida Adenina Dinucleotídeo Fosfato
iNOS	Óxido Nítrico Sintase Induzida

TLRs	Toll-Like
PRRs	Reconhecimento de Padrões Moleculares
IL	Interleucina
PAMPS	Padrões Moleculares Associados a Patógenos
DAMPS	Padrões Moleculares Associados a Danos
TGF- β	Fator de Crescimento Transformador Beta
Treg	Celulas T regulatórias
DNA	Ácido Desoxirribonucléico
ENH	Eritema Nodoso Hansênico
TNF-α	Fator de Necrose Tumoral Alfa
IFN-γ	Interferon Gama
IC	Imunocomplexo
CXCL	Quimiocina Ligante
LPS	Lipopolissacarídeo
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
PNI	Programa Nacional de Imunizações
RNA	Ácido Ribonucleico
mRNA	Ácido Ribonucleico Mensageiro
Fiocruz	Fundação Oswaldo Cruz
Ad26	Adenovírus 26
HUB	Hospital Universitário de Brasília
TCLE	Termo de consentimento Livre e Esclarecido
TALE	Termo de Assentimento Livre e Esclarecido

ICMRA Coalizão Internacional de Autoridades Reguladoras de Medicamentos.

TTS Trombose com Síndrome de Trombocitopenia

MIS-C Síndrome Inflamatória Multissistêmica em Crianças

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Distribuição espacial dos novos casos de hanseníase, por país, detectados em 2022.....	18
Figura 2: Taxa de detecção geral e em menores de 15 anos de casos novos de hanseníase. Brasil; 2013 a 2022.....	19
Figura 3: Esquemas farmacológicos para tratamento da infecção pelo <i>Mycobacterium leprae</i> , de acordo com a faixa etária, peso corporal e classificação operacional.....	25
Figura 4: Características das principais vacinas contra a COVID-19 fabricadas no Brasil. (Instituto Butantan: Acesso em 16/08/2024: https://butantan.gov.br/covid/butantan-tira-duvida/tira-duvida-noticias/quais-sao-as-diferencas-entre-as-vacinas-contr-covid-19)	28

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Características demográficas e relação com o uso de ao menos uma dose de vacina com mRNA	35
Tabela 2: Características da hanseníase e relação com o uso de ao menos uma dose de vacina com mRNA	36
Tabela 3: Características demográficas e patológicas e relação com a ocorrência de reações hansênicas	37
Tabela 4: Análise multivariada agregada em relação aos tipos de reação hansênica	38

1. INTRODUÇÃO

O coronavírus (CoVs) é um dos principais vírus que atingem o sistema respiratório humano (Marinelli *et al.*, 2020). No final de dezembro de 2019, um grupo de pacientes foi admitido em hospitais com diagnóstico inicial de pneumonia de etiologia desconhecida em Wuhan, província de Hubei, China. Neste momento iniciava-se a pandemia da Doença do coronavírus (COVID-19), causada pelo SARS-CoV-2 (Bogoch *et al.*, 2020). Chama a atenção que além do SARS-CoV-2, outros tipos de CoVs tem causado surtos durante este século (Rothan; Byrareddy, 2020). Além da clássica COVID-19, pode-se citar a síndrome respiratória aguda grave (SARS-CoV) e a síndrome respiratória do Oriente Médio (MERS-CoV), que foram anteriormente caracterizados como agentes de grande ameaça à saúde pública mundial (De Souza Noronha *et al.*, 2020).

No Brasil, conforme o Ministério da Saúde (MS), o primeiro caso confirmado de COVID-19 foi em 26 de fevereiro de 2020 (Ministério da Saúde, 2020). As manifestações clínicas do SARS-CoV-2 se caracterizam por sintomas respiratórios e gastrointestinais, que podem se apresentar desde um resfriado comum até casos grave, como bronquite, pneumonia, síndrome do desconforto respiratório agudo grave (SDRA), coagulopatia, falência de múltiplos órgãos, podendo ocasionar óbito (Daspett Mendonça *et al.*, 2020).

Esse cenário impactou os serviços de saúde, dificultando o manejo adequado dos pacientes com hanseníase, pois a estratégia de distanciamento social atuou como barreira ao acesso à poliquimioterapia (PQT). Como visto em outras infecções, a comunidade científica aventou a possibilidade de que a infecção pelo SARS-CoV-2 em pacientes com hanseníase poderia estimular estados reacionais hansenícos refratários (Morais *et al.*, 2021).

2. REFERENCIAL TEÓRICO

A hanseníase é uma doença infecciosa, crônica de elevada magnitude. Trata-se de uma doença milenar que ainda hoje é considerada importante problema de saúde pública principalmente quando associada ao seu grande potencial de causar incapacidades físicas. O agente etiológico é o *Mycobacterium leprae* que apresenta tropismo por células do sistema nervoso periférico e pele (Ministério da Saúde, 2022). O *Mycobacterium lepromatosis* também foi descrito, mais recentemente, como agente causador da doença, mas sua presença ainda não foi confirmada no território brasileiro.

A hanseníase é uma doença de notificação compulsória, compondo a Lista Nacional de Notificação Compulsória de Doenças, Agravos e Eventos de Saúde Pública (Portaria de Consolidação MS/GM nº 4, de 28 de setembro de 2017). Os dados do Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN) servem como identificador de diferentes padrões de ocorrência da doença, mostrando as áreas de maior vulnerabilidade e as fragilidades na vigilância dessa endemia no Brasil (Ministério da Saúde, 2022). O SINAN é uma ferramenta fundamental para o sucesso das políticas de controle e tratamento direcionadas às demandas obtidas com os dados cadastrados.

2.1 Aspectos epidemiológicos

A implantação da PQT para o tratamento da hanseníase representou um marco histórico no controle da endemia, com redução significativa dos casos ao redor do mundo. Contudo, mesmo após décadas de sua implantação, a doença ainda é considerada problema de saúde pública em alguns países do mundo, inclusive o Brasil. As condições sociais apresentam relação direta com a doença. Populações menos favorecidas e localidades com populações mais vulneráveis apresentam maiores taxas de incidência da doença, somadas ao potencial incapacitante muito característico da hanseníase (Gomez; de Gutiérrez; Moreira, 2011).

A taxa de detecção da hanseníase registada pela Organização Mundial de Saúde (OMS), em 2022 foi de 21.8 casos por 1 milhão de habitantes, com 174.087 casos novos diagnosticados em 107 países. Índia, Brasil e Indonésia

foram os únicos países a reportar mais de 10 mil casos anos. Um número de 10.302 casos foram diagnosticados em menores de 15 anos, com uma taxa de detecção de 5,1 por 1 milhão de habitantes. Em relação à incapacidade física, 9.554 casos foram diagnosticados com GIF2 (Grau de Incapacidade Física 2), com taxa de detecção de grau 2 de 1.2 por 1 milhão de habitantes (Figura 1) (World Health Organization, 2023).

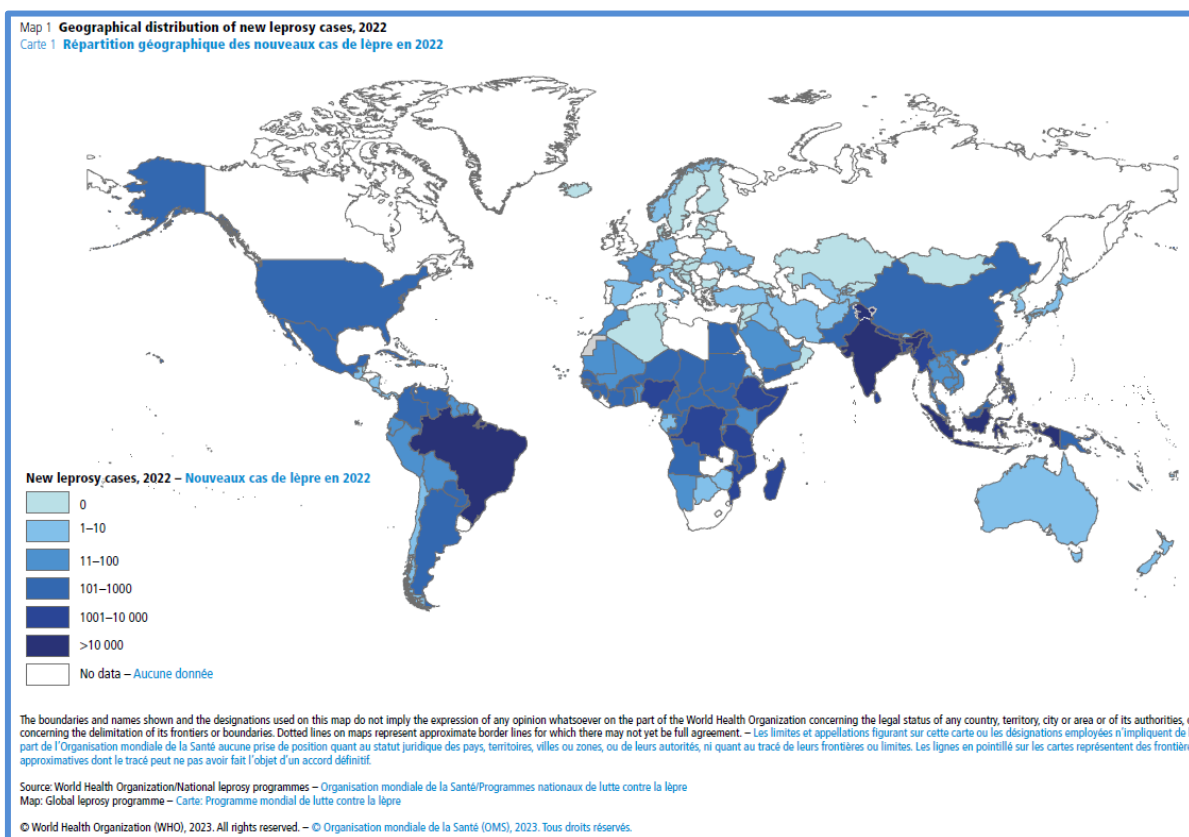


Figura 1: Distribuição espacial dos novos casos de hanseníase, por país, detectados em 2022.

A taxa de detecção de casos novos diagnosticados no Brasil, no ano de 2022, foi de 9,67 para cada 100 mil habitantes, o que corresponde ao total de 19.685 casos novos detectados. Oitocentos e trinta e seis casos foram diagnosticados em menores de 15 anos, correspondendo a uma taxa de detecção 1,9 casos por 100 mil habitantes. 11,5% foram diagnosticados com grau 2 de incapacidade, totalizando 1.917 casos. O Brasil, apresenta comportamento heterogêneo em relação da taxa de detecção, com unidades da federação com as menores taxas, como Rio Grande do Sul e Santa Catarina, e

em contrapartida, Mato Grosso e Tocantins com as maiores taxas de detecção do país. (Figura 2) (Ministério da Saúde, 2020).

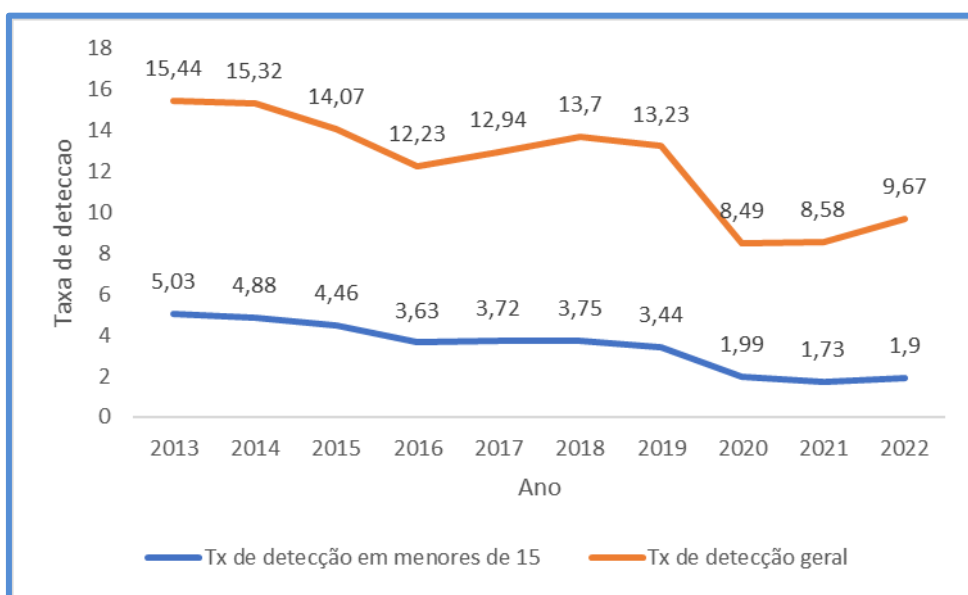


Figura 2: Taxa de detecção geral e em menores de 15 anos de casos novos de hanseníase. Brasil; 2013 a 2022.

2.2 Período de incubação

O período de incubação da hanseníase varia de meses a décadas, sendo em média quatro anos para a forma tuberculóide (TT) e dez anos para a forma Virchowiana (VV). A duplicação do bacilo acontece de maneira lenta, sendo uma vez a cada duas semanas. Há relatos na literatura de outros modos de transmissão da hanseníase, contudo, o meio respiratório é o mais aceito como responsável pela manutenção da transmissão da doença (Wynn; Chawla; Pollard, 2013).

Cerca de 95% das pessoas que entraram em contato com o *M. leprae* são naturalmente resistentes. Nos casos sintomáticos, a manifestação ocorre por meio do espectro horizontal proposto por Ridley e Jopling. A característica clínica vai do polo TT para o polo VV e nessa transição ocorre da resposta imune Th1 para Th2 (modelo de Modlin). Por conseguinte, com características clínicas baciloscópicas e histológicas ligadas à hanseníase TT e VV com três formas

intermediárias: a dimorfa-tuberculoíde (DT), dimorfa-dimorfa (DD) e dimorfa-virchowiana (DV) (Modlin, 1994).

2.3 Imunologia na Hanseníase

A imunidade é um mecanismo de defesa do organismo. O sistema imunológico desencadeia um processo seguido de defesa proporcionando o equilíbrio e bom funcionamento do organismo. Logo, a imunidade inata ou natural se apresenta como inespecífica e atua imediatamente após o contato com o patógeno. Na hanseníase, este braço da resposta imunológica pode ser responsável pela resistência da maioria dos indivíduos ao desenvolvimento da doença (Pereira *et al.*, 2009).

Na hanseníase, a fisiopatologia é multifatorial, com aspectos genéticos e ambientais responsáveis pela suscetibilidade ao bacilo. Assim, com a fraca resposta imune celular mostram uma grande resposta imune humoral, com muitos títulos de anticorpos séricos específicos contra o bacilo, que são incapazes de conter a proliferação de *M. leprae*. (Han *et al.*, 2008).

2.3.1 Carga bacilar e resposta imune

Os indivíduos denominados multibacilares (MB) possuem alta carga de bacilos. Assim, essa suscetibilidade à infecção tem traços hereditários, apresentando-se variável em diversos indivíduos (Froes; Trindade; Sotto, 2022). Esta resposta imunológica depende, dentre outros, da carga genética do indivíduo infectado e do bacilo infectante.

Os genes humanos são altamente variáveis e resultam em uma resposta imune predominantemente humoral com níveis elevados na hanseníase VV e na reação tipo 2, nesse caso ocorrendo para os genes receptores de imunoglobulina ou para proteínas da via clássica do complemento; ao contrário dos genes relacionados à resposta imune celular que são manifestados nas formas paucibacilares (PB) e na reação reversa (Froes; Trindade; Sotto, 2022). A baixa variabilidade genética inter-regional do bacilo infectante, foi demonstrada com o

sequenciamento do genoma de *M. leprae* em vários estudos, com 99,99% do material genético idêntico entre diferentes cepas. Isso deve ao fato de que da baixa porcentagem de genes funcionais (menos de 50%), com alta de pseudogenes (Wynn; Chawla; Pollard, 2013).

Logo, as informações apresentadas sugerem que a variabilidade na apresentação clínica da doença entre os indivíduos se deva, principalmente, a fatores de predisposição particular do organismo que faz que um indivíduo reaja ao hospedeiro, e não genéticas do microrganismo. Por conseguinte, mostrando a importância dessa informação apresentada.

2.3.2 Resposta inata ao *Mycobacterium leprae*

a) Patogênese da doença

O bacilo tem características distintas das bactérias gram-positivas e gram-negativas, pois tem parede celular rica em lipídios (ácidos micólicos e o glicolípido fenólico-1 (PGL-1)). O PGL-1 intercede a penetração do bacilo em macrófagos via fração C3 do complemento, através dos receptores CR1, CR3 e CR4, induzindo sua fagocitose (Wynn; Chawla; Pollard, 2013). Após a penetração do bacilo, ocorre a patogênese da doença, com envolvimento do mecanismo de escape lisossomal, apresentado o papel de imunossupressor que promove a sobrevivência de *M. leprae* no interior da célula hospedeira, o macrófago (Froes; Trindade; Sotto, 2022).

A atividade microbicida dos macrófagos inclui a geração de espécies reativas de oxigênio e nitrogênio, mediadas pelo complexo NADPH-oxidase e pela produção de óxido nítrico, respectivamente. A maior expressão da enzima óxido nítrico sintase induzida (iNOS) ocorreram em lesões cutâneas tuberculoíde em comparação com lesões virchowianas na hanseníase (Ghorpade, 2002).

Os casos de hanseníase PB demonstram uma resposta imunológica do tipo Th1 mais forte, o que pode ser explicado pela enzima iNOS que possui maior expressão. Assim, a resposta imune ao *M. leprae* se deve aos receptores Toll-

Like (TLRs), que tem reconhecimento de padrões moleculares (PRRs) presentes em monócitos e células dendríticas (Ghorpade, 2002).

Quanto aos receptores TLR 2 e 4 quando reconhecem o bacilo da hanseníase, secretam IL-12 que estimula a produção de outras citocinas pró-inflamatórias e a eliminação do bacilo. Todavia, variação genética, mais fortemente associada à apresentação VV, foi descrita no gene que codifica para TLR2 (Bochud *et al.*, 2008).

Essa mutação mostra perda de função do receptor, reduzindo a produção do IL-12 pelos macrófagos quando expostos a *M. leprae*. Portanto, os polimorfismos genéticos que afetam esse receptor podem influenciar a evolução clínica da doença (Froes; Trindade; Sotto, 2022).

b) Inflamassoma e processo de controle

Os inflamassomas são proteínas citosólicas que ocorrem por meio da resposta inflamatória associadas a patógenos (PAMPs) e padrões moleculares ligados a danos (DAMPs) – este faz a maturação da caspase-1, secreção de IL-1 β e IL-18, além de piroptose que é a morte celular (Broz; Dixit, 2016; Zamboni; Lima-Junior, 2015)

As pesquisas a respeito da infecção por *M. leprae* tem mostrado a ineficiência dos inflamassomas no processo de controle mediante resposta inflamatória associadas a patógenos, assim com maior expressão de marcadores de inflamassoma em lesões virchowianas, em comparação às formas indeterminadas e tuberculoíde (Broz; Dixit, 2016; Zamboni; Lima-Junior, 2015).

Portanto, a resposta imunológica à hanseníase é influenciada pela expressão da enzima iNOS e ativação de receptores TLR, que ocorrem mais nos casos PB. No entanto, mutações no gene TLR2 podem prejudicar essa resposta. Além disso, estudos sugerem ineficiência do inflamassoma no processo de controle mediante resposta inflamatória na patogênese da doença, com maior expressão de marcadores de inflamassoma em lesões virchowianas.

2.3.3. Resposta adquirida ao *Mycobacterium leprae*

a) Aspectos gerais

Ocorre maior expressão de citocinas Th2 (como IL-4, IL-5, IL-10 e o fator de crescimento transformador [TGF- β]) em portadores da hanseníase VV. No caso da hanseníase TT, o perfil de citocinas na pele é diferente, com maior expressão de citocinas Th1 como IL-7 e IL-15 (Sampaio *et al.*, 2012).

Estudos apresentaram diferenças ao longo do espectro em relação aos linfócitos Th9, Th17, Th25 e Treg. A resposta imune específica contra *M. leprae* acontece por linfócitos Th9 que formam subpopulação de células T *helper* CD4+, por indução das interleucinas pró-inflamatórias IL-9 e IL-10 (Sampaio *et al.*, 2012).

Os linfócitos Th17 são responsáveis pela produção de citocinas pró-inflamatórias, incluindo a IL-17, que estimulam a produção de TNF- α (Fator de Necrose Tumoral Alfa), IL-6 e iNOS, resultando na geração de espécies reativas de oxigênio que destroem o bacilo da hanseníase. Já os linfócitos Th25 com relação à hanseníase, a sua presença é maior em pacientes com formas clínicas MB, por causa da estimulação da resposta Th2 (Froes; Trindade; Sotto, 2022).

b) Hanseníase e as células T

Na hanseníase, as células T regulatórias (Tregs), são mais abundantemente encontradas em pacientes com hanseníase VV, sugerindo assim que essas células podem ter papel patogênico nas apresentações MB. Com relação as células B também são encontradas na resposta inflamatória de lesões da hanseníase (Fachin *et al.*, 2017).

É importante ressaltar que a hanseníase envolve diferentes perfis de citocinas e células do sistema imunológico, com a hanseníase VV exibindo um aumento de citocinas Th2, e a TT apresentando predominância de citocinas Th1. Também é fato que os linfócitos Th9, Th17, Th25 e Treg apresentam resposta imune específica contra *M. leprae*.

2.4. DIAGNÓSTICO

A hanseníase ainda é uma doença com diagnóstico essencialmente clínico e epidemiológico. O diagnóstico é baseado no exame físico, histórico epidemiológico e na identificação de lesões de pele ou alteração de sensibilidade e/ou comprometimento dos nervos periféricos (Ministério da Saúde, 2022).

O diagnóstico é importante e tem como finalidade bloquear a transmissão e prevenir, ou minimizar as sequelas. O diagnóstico precoce é primordial para a realização do tratamento oportuno e a prevenção das incapacidades físicas (Froes; Trindade; Sotto, 2022). Exames complementares como baciloscopia, biopsia, sorologia e biologia molecular são considerados como auxiliares ao diagnóstico (Ministério da Saúde, 2022).

2.5 Tratamento

A PQT é o esquema recomendado para o tratamento da hanseníase pela OMS desde 1982 e no Brasil foi introduzido em 1991, sendo um esquema de excelência para o tratamento da hanseníase, constituído por uma droga bactericida, a rifampicina, e por duas bacteriostáticas, clofazimina e dapsona (Lockwood, 2019).

O tratamento da hanseníase utiliza-se a PQT única (PQT-U), composta por três medicamentos: Rifampicina, usada em uma dose mensal que elimina quase todos os bacilos. O medicamento Dapsona, que é pouco bactericida isoladamente, mas associados eliminam quase todos os bacilos em 3 meses e a Clofazimina apresenta efeito bactericida contra o *M. leprae*, inibindo o crescimento micobacteriano, ligando-se preferencialmente ao seu DNA (Ministério da Saúde, 2022).

Os medicamentos são distribuídos gratuitamente pela Organização Mundial de Saúde (OMS). Sua implantação contribuiu significativamente para a mudança na história natural da doença, com aumento significativo nas taxas de

cura e queda substancial no número de novos casos, levando ao controle da endemia em muitos países(Froes; Trindade; Sotto, 2022).

Faixa etária e peso corporal	Apresentação	Posologia	Duração do tratamento ^a	
			MB	PB
Pacientes com peso acima de 50kg	PQT-U Adulto	Dose mensal supervisionada: ·Rifampicina 600mg ·Clofazimina 300mg ·Dapsona 100mg Dose diária autoadministrada: ·Clofazimina 50mg diariamente ·Dapsona 100mg diariamente	12 meses	6 meses
Crianças ou adultos com peso entre 30 e 50kg	PQT-U Infantil	Dose mensal supervisionada: ·Rifampicina 450mg ·Clofazimina 150mg ·Dapsona 50mg Dose diária autoadministrada: ·Clofazimina 50mg em dias alternados ·Dapsona 50mg diariamente	12 meses	6 meses
Crianças com peso abaixo de 30kg	Adaptação da PQT-U Infantil ^{b,c}	Dose mensal supervisionada: ·Rifampicina 10mg/kg de peso ·Clofazimina 6mg/kg de peso ·Dapsona 2mg/kg de peso Dose diária autoadministrada: ·Clofazimina 1mg/kg de peso/dia ·Dapsona 2mg/kg de peso/dia	12 meses	6 meses

Fonte: Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Hanseníase (MS, 2022).

Figura 3: Esquemas farmacológicos para tratamento da infecção pelo *Mycobacterium leprae*, de acordo com a faixa etária, peso corporal e classificação operacional.

2.6. REAÇÕES HANSÊNICAS

2.6.1 Ocorrências e manifestações

As reações hansênicas correspondem a quadros inflamatórios agudos com piora clínica que pode ocorrer antes, durante ou após o tratamento medicamentoso da hanseníase. Pacientes com carga bacilar mais elevada apresentam maior risco de desenvolver estas complicações.(Maymone *et al.*, 2020). As reações hansênicas que ocorrem em pacientes MB durante os três

primeiros meses do tratamento são as principais complicações da doença, sendo importante o imediato tratamento para prevenir sequelas neurais. As reações ocorrem de dois tipos principais, sendo a reação do tipo I que ocorre em média de 1/3 dos pacientes com apresentação dimorfa; e a reação do tipo II ou eritema nodoso hansênico (ENH) que ocorre em cerca de 50% dos portadores da hanseníase VV e 10% dos pacientes com hanseníase dimorfa, principalmente DV (Maymone *et al.*, 2020).

No caso da reação do tipo I, esta mostra reação de hipersensibilidade tipo IV, e tem como propriedade o efeito da resposta imune celular contra *M. leprae*. Se a reação leva à eliminação ampliada de bacilos, também causa exacerbação do processo inflamatório e dos sintomas da doença, incluindo danos neurais (Maymone *et al.*, 2020). A liberação de TNF- α e IFN- γ (Interferon Gama), estimulam as fibras neurais tipo A δ (A delta) e tipo C, causando a dor e edema verificados na reação do tipo I. As lesões que acometem o paciente são decorrentes da infiltração celular que composta predominantemente de linfócitos T CD4+, bem como macrófagos CD163+, com secreção de TNF- α , IFN- γ , IL-2, IL1- β , IL-6, IL-17 e CXCL-10 (Maymone *et al.*, 2020).

O ENH, virtual sinônimo da reação do tipo II é uma inflamação sistêmica causada pela deposição de imunocomplexos (IC) e exsudato neutrofílico fora dos vasos sanguíneos. A relação entre os IC e a reação de hipersensibilidade tipo III ainda não está completamente esclarecida, podendo os IC serem tanto desencadeadores da reação, como apenas um efeito secundário (Biswas *et al.*, 2021). Essa reação pode ocorrer em pacientes com diferentes formas da doença, seja ela dimorfa ou VV. Pressupõem-se que devido à alta produção de anticorpos e a presença abundante de antígenos das respostas Th2 possam desempenhar um papel na formação desses IC. (Biswas *et al.*, 2021).

O ENH tem altos níveis de TNF- α , que ocorre nas lesões e no sangue periférico, também as citocinas IL-2, IL-4, IL-5, IL-6 e IL-10, típicas das respostas Th2. A terapia anti-TNF- α com Infliximabe e Etanercepte em três pacientes com ENH, mostrou evidências adicionais sobre o papel inflamatório do TNF- α no processo sendo semelhante ao uso de talidomida no tratamento do ENH mostrando sua capacidade de inibir a produção de TNF- α e IL-12 por macrófagos (Bhat; Vaidya, 2020).

2.7 A HANSENÍASE DURANTE A PANDEMIA DA COVID-19

O início da pandemia de COVID-19 impactou o atendimento adequado dos pacientes com hanseníase devido ao distanciamento social, que atuou como barreira ao acesso à PQT-U. Como constatado em outras intercorrências infecciosas, a síndrome respiratória aguda grave (SARS) coronavírus (CoV) 2 (SARS-CoV-2), pode estimular estados reacionais refratários em pacientes com hanseníase (Morais *et al.*, 2021). Por conseguinte, a Sociedade Brasileira de Hansenologia emitiu um alerta sobre o risco de infecção naqueles indivíduos em tratamento de reações hansênicas (Antunes; Goulart; Goulart, 2020).

Em alguns estudos de infecção por SARS-CoV-2, relatou-se a presença de uma síndrome de tempestade de citocinas (Schmitz; Dos Santos, 2021) e verificou-se um subgrupo de pacientes que evoluíram para formas graves da doença, mostrando um perfil pró-inflamatório no plasma com IL-2, IL-7, TNF- α , e outras como complicações significativas, como ocorre no T1R (Huang *et al.*, 2020).

Com relação à elevação da ferritina e IL-6 ficou demonstrado como preditores de fatalidade para a doença, sugerindo que a mortalidade pode ser causada pela hiperinflamação induzida pelo vírus. Em relação ao eritema nodoso hansênico, a formação de IC ocorre no sangue e depósitos nos tecidos, principalmente na pele, rins e articulações, sendo, portanto, uma reação de hipersensibilidade tipo III. Uma extensa infiltração de neutrófilos nos capilares pulmonares pode ser induzida pelo COVID-19, evidenciada em uma amostra de autópsia de pulmões de pacientes graves (Barnes *et al.*, 2020).

Os neutrófilos estão associados a eritema nodoso hansênico, pois as lesões cutâneas apresentam intenso infiltrado perivascular de neutrófilos por toda a derme, e essas células são capazes de desencadear um eritema nodoso hansênico, permitindo a liberação de TNF- α e IL-8 após estimulação com lipopolissacarídeo (LPS). Nesse contexto, acredita-se que os neutrófilos, influenciados pelo COVID-19, podem propiciar o eritema nodoso hansênico nesses pacientes infectados (Antunes; Goulart; Goulart, 2020).

2.8 VACINAÇÃO E COVID-19

Ao longo do ano de 2020, concomitante ao avanço da pandemia da COVID-19, iniciou-se o desenvolvimento de tecnologias na área de produção de imunobiológicos. A Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) aprovou 6 registros de vacinas para uso no Brasil: Comirnaty bivalente (Pfizer), Coronavac (Butantan), Janssen Vaccine (Janssen-Cilag), Oxford/Covishield (Fiocruz e Astrazeneca), Spikevax bivalente e vacina Sputnik V, sendo as duas últimas apenas com autorização excepcional para importação. As vacinas CoronaVac, AstraZeneca, Janssen e Pfizer são os imunizantes que estão sendo utilizados no Programa Nacional de Imunizações (PNI), do Ministério da Saúde, até o momento (Figura 4) (Instituto Butantan, 2022).

	CoronaVac	Astrazeneca	Pfizer	Janssen
Tecnologia	Vírus inativado	Vetor viral	RNA mensageiro	Vetor viral
Eficácia	A eficácia global pode chegar a 62,3% se o intervalo entre as duas doses for igual ou superior a 21 dias. Nos casos que requerem assistência médica a eficácia pode variar entre 83,7% e 100%	76% após a primeira dose e 81% após a segunda	95% após a segunda dose	66,9% de eficácia para casos leves e moderados, e 76,7% contra casos graves 14 dias após a aplicação
Intervalo entre doses	14 a 28 dias	12 semanas	Até 12 semanas após a primeira dose	Dose única
Armazenamento	De 2 a 8°C	De 2 a 8°C	Pode ser armazenada por até cinco dias em temperaturas de 2 a 8°C; entre -25 e -15°C por até duas semanas e entre -90 e -60°C após este período	De 2 a 8°C
Voluntários em ensaios clínicos no Brasil	12,5 mil pessoas	10 mil pessoas	2 mil pessoas	7,5 mil pessoas

Figura 4: Características das principais vacinas contra a COVID-19 fabricadas no Brasil. (Instituto Butantan: Acesso em 16/08/2024: <https://butantan.gov.br/covid/butantan-tira-duvida/tira-duvida-noticias/quais-sao-as-diferencas-entre-as-vacinas-contra-covid-19>)

Até pouco tempo atrás, todas as vacinas fabricadas globalmente eram formuladas com uma porção inativa ou enfraquecida de um agente infeccioso específico. Isso estimulava o sistema imunológico a reconhecê-lo como algo estranho, desencadeando uma resposta de defesa para prevenir a infecção. Todavia, a vacina de mRNA é feita a partir de um mRNA sintético que corresponde a uma determinada proteína do agente infeccioso (PFIZER, 2022).

Assim, após a vacinação, o mRNA entra nas células e produz um pedaço inofensivo de uma determinada proteína do agente infeccioso. No caso do SARS-CoV-2, o vírus da Covid-19, é usada a parte de um tipo de proteína encontrada na superfície dele, chamada de spike. Essas instruções direcionam as células para produzirem uma porção específica da proteína associada ao agente infeccioso. Essa proteína é identificada pelo sistema imunológico como algo estranho, levando o corpo a desenvolver uma resposta de defesa imunológica (PFIZER, 2022).

O imunizante produzido pelo laboratório americano da Pfizer em parceria com empresa de biotecnologia alemã BioNTech norteia-se na tecnologia de RNA mensageiro, ou mRNA. O RNA mensageiro sintético orienta o organismo para geração de proteínas que são descobertas na extensão do novo coronavírus, que ao estimulam a resposta imunológica (Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde, 2022). As vacinas com mRNA têm vantagens em serem produzidas *in vitro* e assim podem ser produzidas em grande escala, e a sua principal desvantagem é que necessitam de congelamento para a armazenagem. O RNA da vacina é coberto por uma camada lipídica e assim evitando a sua deterioração (Jorge et al., 2021).

Uma outra circunstância observada é a boa tolerância em indivíduos mais idosos, pois essa população apresenta uma maior probabilidade de desenvolver efeitos colaterais mais fortes, sendo assim necessitam de vacinas com menores dosagens, especificamente para vacinas de adenovírus e RNAm. A reatogenicidade dos imunizantes da Pfizer foi minimizada em indivíduos idosos, sendo mais adequada para a faixa etária (Jorge et al., 2021).

Atualmente, são usadas na produção de vacinas outras tecnologias além do mRNA. A vacina do Butantan, por exemplo, usa a tecnologia de vírus inativado (morto). Esse processo consiste em desenvolver o vírus em algum substrato como células, no caso da CoronaVac, ou ovos embrionados de galinha. Depois, o vírus passa pelo processo de purificação e, em seguida, é inativado (Ministério da Saúde, 2022).

Para a inativação pode ser usado o formaldeído, que é um composto orgânico volátil também conhecido como formol, ou a beta-propiolactona para inativar o patógeno. Essas substâncias impedem o crescimento de

microrganismos em diversos produtos. Outro mecanismo para inativar o patógeno é por exposição a raios gama, sendo uma radiação eletromagnética de alta frequência. Essa radiação também é usada na esterilização de instrumentos cirúrgicos (Ministério da Saúde, 2022).

A vacina da AstraZeneca foi desenvolvida pela Universidade de Oxford e é produzida no Brasil pela Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz). Esta vacina utiliza uma tecnologia do vetor viral. Nesse processo, o adenovírus, que normalmente afeta os chimpanzés, é geneticamente modificado para incorporar o gene da proteína "Spike" (proteína "S") do Sars-CoV-2, o vírus responsável pela Covid-19. Por conseguinte, o sistema imunológico reconhece e desenvolve defesas contra a proteína "Spike", preparando o corpo para combater o Sars-CoV-2. (FIOCRUZ, 2020).

A produção da CoronaVac é pelo laboratório SinoVac na China e com parceria do Instituto Butantan no Brasil. A tecnologia empregada é de vírus inativados, uma das estratégias mais utilizadas e empregadas no mundo sendo a forma mais segura e eficaz entre os imunizantes (Ministério da Saúde, 2022). Dessa forma, a vacina foi produzida a partir de vírus proveniente de pacientes sendo inativado com β -propiolactona, posteriormente purificado por cromatografia e preparados com $Al(OH)_3$ como adjuvante. Comprovadamente oferece proteção a primatas contra SARS-CoV-2 com efeitos colaterais graves (Gao *et al.*, 2020).

A vacina desenvolvida pela Janssen-Cilag, divisão farmacêutica da Johnson & Johnson, foi aprovada pela ANVISA (Agência Nacional de Vigilância Sanitária) em março de 2021. A tecnologia do imunizante é composta de um vetor viral, o adenovírus tipo 26 (Ad26) que utiliza um vírus modificado para estimular o sistema imune a produzir anticorpos contra o SARS-CoV-2 e assim tornando o vírus não replicante. Após a administração da vacina, no período de 14 dias o adenovírus produz uma proteína S (Spike) do SARS-CoV-2 que estimula o sistema imunológico a reconhecer e destruí-la (SES-MG, 2020).

Essa abordagem da vacina Janssen é uma estratégia inovadora que utiliza um vírus modificado como veículo para apresentar uma parte do material genético do SARS-CoV-2 ao sistema imunológico, preparando-o para uma possível exposição ao vírus. Isso ajuda a fortalecer a defesa do corpo contra a

COVID-19, proporcionando uma resposta mais rápida e eficaz quando necessário.

2.9 VACINAÇÃO E AS REAÇÕES HANSÊNICAS

Classicamente, relaciona-se qualquer fator de instabilidade imunológica como um possível gatilho para as reações hansênicas. A vacinação não é diferente e apesar de recomendada, uma vez que as infecções são mais deletérias, pode ser um fator associado ao desencadeamento das reações hansênicas. Os mecanismos imunológicos envolvidos na associação entre vacinas e reações hansênicas não foram totalmente descritos, entretanto, TNF- α e IFN- γ também são os principais mediadores presentes no eritema nodoso hansênico (Rebello; Pennini, 2021).

Na pandemia da COVID-19, apesar de não existirem dúvidas sobre o benefício da vacinação em massa, diversos episódios imunogênicos foram relacionados à vacinação. Isto gerou a hipótese de que a vacinação para a COVID-19, também poderia ser um fator de risco para as reações hansênicas. De forma interessante, novas tecnologias para o desenvolvimento de vacinas foram criadas e não se sabe o impacto dessas novas tecnologias nas reações hansênicas.

3. JUSTIFICATIVA

A imunização em massa para a prevenção da COVID-19 é necessária e tem sido realizada em todo o mundo. No entanto, os profissionais de saúde, principalmente em países endêmicos em hanseníase, precisam estar atentos à ocorrência de manifestações clínicas e reações hansênicas após vacinação com vacinas de mRNA. Nesse contexto, uma vez que qualquer fator que gere instabilidade imunológica pode ser um gatilho para as reações hansênicas é interessante estudar a influência dos diversos tipos de vacinas contra a COVID-19 em pacientes com hanseníase.

4. OBJETIVOS

4.1. Objetivo Geral

- ❖ Avaliar a ocorrência de reações hansênicas em pacientes com hanseníase imunizados com vacinas de mRNA em comparação a outros tipos de tecnologia.

4.2. Objetivos Específicos

- ❖ Relacionar a história patológica de hanseníase com o risco de infecção e doença sintomática pelo SARS-CoV-2;
- ❖ Descrever casos de reações hansênicas relacionadas e manifestações clínicas causadas pelo SARS-CoV-2 após ter sido vacinado com vacinas específicas para o controle da COVID-19;
- ❖ Analisar a influência de cofatores sociais e demográficos com a ocorrência de reações hansênicas.

5. METODOLOGIA

Trata-se de um estudo transversal em que a variável independente principal consiste na vacinação contra a COVID-10 com tecnologias que utilizam o mRNA, e, em que a variável dependente principal será a ocorrência de reações hansênicas. Os pacientes com hanseníase foram incluídos de forma consecutiva de janeiro de 2022 a setembro de 2023 no ambulatório de dermatologia do Hospital Universitário de Brasília.

5.1 Indivíduos do estudo

Foram incluídos pacientes com diagnóstico de hanseníase acompanhados no ambulatório de hanseníase do Hospital Universitário de Brasília (HUB), UnB. Todos os pacientes foram incluídos por meio do termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) para pacientes ou responsáveis legais e por meio do termo de assentimento livre e esclarecido (TALE) quando aplicável. Foram excluídos pacientes que não aceitaram inclusão no estudo e pertencentes a comunidades indígenas. O presente estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética da Faculdade de Medicina da Universidade de Brasília (CAAE: (34164820.6.0000.0030)

5.2 Medição da variável independente principal

Foram avaliados os pacientes que fazem tratamento no ambulatório de hanseníase do HUB. A quantidade e o tipo de vacinas contra a COVID-19 utilizadas foi monitorada durante os 21 meses do estudo.

5.3 Medição da variável dependente principal

A cada retorno mensal no ambulatório do programa de hanseníase, o paciente foi questionado sobre a ocorrência de reações hansênicas no período. Exame clínico para o diagnóstico do tipo de reação hansênica foi feito por dermatologistas especializados no atendimento ao paciente com hanseníase.

5.4 Medição das variáveis independentes adicionais

No momento da inclusão e nas consultas subsequentes foram coletados dados de identificação, dados demográficos, sociais, diagnóstico de hanseníase, vacinas recebidas, comorbidades entre outros. Dados sobre o tratamento da hanseníase também foram tabulados. Esses dados foram analisados como moderadores da variável dependente principal ou como cofatores.

5.5 Medição de variáveis dependentes adicionais

Durante o seguimento, os pacientes foram questionados sobre ocorrência da COVID-19, bem como da gravidade destes episódios.

5.6 Cálculo amostral

O estudo avaliou uma amostra de conveniência. Cálculos amostrais específicos não foram possíveis pela falta de evidência científica prévia consistente.

5.7 Análise estatística

Os dados foram tabulados e analisados. A análise univariada dos fatores de risco foi realizada. Aqueles fatores de risco que apresentem uma influência significativa no contexto clínico e no contexto estatístico ($p < 0,100$) foram incluídas na análise multivariada. Análise multivariada por regressão logística foi realizada. A significância estatística foi definida com valor de $p < 0,05$. A força das associações foi demonstrada por meio de razão de chances (Odds Ratio (OR)). As análises foram realizadas no Software R versão 4.0.0. (R Core Team (2020). R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. URL <https://www.R-project.org/>).

6. RESULTADOS

Foram incluídos 94 pacientes no estudo. Cinquenta pacientes eram do sexo feminino, enquanto 44 eram do sexo masculino. A idade média dos participantes do estudo foi de 48,40 anos com desvio padrão de 14,23. O número mediano de doses de vacina contra a covid 19 foi de 3 doses com uma variação de 0 a 4 doses de vacina contra a COVID-19 por indivíduo.

Setenta e quatro pacientes receberam ao menos uma dose da vacina contendo mRNA enquanto 20 não receberam nenhuma dose deste tipo de vacina sendo que apenas 1 não havia utilizado qualquer vacina contra a COVID-19. De forma mais detalhada, 2 pacientes receberam 4 doses, 5 receberam 3 doses, 30 receberam 2 doses e 37 receberam apenas uma dose da vacina de mRNA. A relação entre o uso da vacinação contendo mRNA e as características demográficas dos pacientes está pormenorizada na Tabela 1.

Tabela 1: Características demográficas e relação com o uso de ao menos uma dose de vacina com mRNA

	Vacina com mRNA	Outras Vacinas	P-valor
Sexo			
F n(%)	37(50,00%)	13(65,00%)	0,347
M n(%)	37(50,00%)	7(35,00%)	
Idade média(dp)	49,11(14,58)	45,80(12,85)	0,329
Tabagismo n(%)	9(12,16%)	5(25,55%)	0,168
Etilismo n(%)	13(17,57%)	3(15,00%)	1,000

Dos pacientes incluídos no estudo, 88 estavam em tratamento ativo para hanseníase, enquanto apenas 6 já haviam terminado o tratamento no momento da inclusão. Cinquenta e cinco pacientes faziam o uso da PQT-U, 7 utilizavam esquema alternativo contendo Ofloxacina e 24 utilizavam o esquema alternativo contendo minociclina. Apenas 2 utilizavam esquema de dose única mensal contendo Rifampicina, Ofloxacina e Minociclina. O grau mediano de incapacidade física foi de 1 e variou de 0 a 2 (intervalo interquartil = 0). A baciloscopia média dos pacientes atendidos foi de 0,72 com desvio padrão de

1,54. A relação das características da hanseníase com o uso de vacina de mRNA está pormenorizado na tabela 2.

Tabela 2: Características da hanseníase e relação com o uso de ao menos uma dose de vacina com mRNA

	Vacina com mRNA	Outras Vacinas	P-valor
GIF mediana (IIQ)	1,00(0,00)	1,00(0,25)	0,103
Baciloscopia mediana (IIQ)	0,00(0,25)	0,00(0,44)	
Doses de BCG mediana (IIQ)	1(1)	0(1)	0,105

Como se pode observar nas Tabelas 1 e 2 não houve diferença significativa entre os pacientes que utilizaram ao menos uma dose de vacina contendo mRNA ou outros tipos de vacina com as características comparadas.

6.1 OCORRÊNCIA DAS REAÇÕES HANSÊNICAS

Os dados do presente estudo demonstram que não houve qualquer relação do tipo de vacina utilizado, se contendo mRNA ou não na ocorrência de reações hansênicas. A idade, o tabagismo e a baciloscopia apresentaram relação com a ocorrência de reação hansênica nesta análise univariada (Tabela 3).

Tabela 3: Características demográficas e patológicas e relação com a ocorrência de reações hansênicas

	Sem Reação Hansênica	Reação do Tipo 1	Reações do Tipo 1 e 2	P-valor
Sexo				
F n(%)	16(48,49%)	27(65,85%)	7(35,00%)	0,061
M n(%)	17(51,51%)	14(34,15%)	13(65,00%)	
Idade mediana (IIQ)	55(19,0)	52(17,0)	44(8,50)	0,017
Tabagismo n(%)	3(9,09%)	4(9,76%)	7(35,00%)	0,017
Etilismo n(%)	2(6,06%)	9(21,95%)	5(25,00%)	0,102
GIF mediana (IIQ)	1(0)	1(0)	1(1)	0,054
Baciloscopia mediana (IIQ)	0(0)	0(0)	1,50(4,50)	<0,001
Doses de BCG mediana (IIQ)	1(1)	0(1)	0(1)	0,676
Uso de vacina contendo mRNA				
Doses de vacina contra a COVID-19 mediana (IIQ)	27(1)	33(1)	14(0)	0,556
Apenas vacinas contendo mRNA n(%)	6(18,18%)	6(14,63%)	2(10,00%)	0,812
Número de infecções pela COVID-19 mediana (IIQ)	0(1)	1(1)	0(1)	0,148

No modelo multivariado incluíram-se como variáveis independentes o sexo, a idade e a baciloscopia. Como variável dependente a ocorrência ou não de reação hansênicas. Na análise multivariada apenas a baciloscopia demonstrou estar positivamente relacionada com a ocorrência de reação hansênica ($p = 0,047$) enquanto o sexo e a idade não estiveram relacionados com a ocorrência das reações hansênicas.

Em segundo modelo multivariado optou-se pela agregação das reações hansênicas em apenas 1 grupo, não diferenciando os que tiveram reação do tipo I ou reação do tipo I e 2. Neste modelo considerou-se relevante também a ocorrência de COVID-19 prévia e a vacinação com vacinas de mRNA (Tabela 4).

Tabela 4: Análise multivariada agregada em relação aos tipos de reação hansênica

Variável	Odds ratio (IC95%)	p – valor
Sexo Masculino	0,74 (0,29 – 1,89)	0,526
Idade	0,70 (0,42 – 1,13)	0,154
Baciloscopia	1,80 (1,15 – 4,01)	0,044
Vacinas de mRNA	1,03 (0,30 – 3,33)	0,962
COVID-19 prévia	1,47 (0,78 – 2,94)	0,250

Legenda: Foram utilizados para ponto de corte para cálculo do Odds ratio: Idade > de 15 anos; baciloscopia >1; e número de COVID-19 >1. IC = Intervalo de confiança; mRNA = RNA mensageiro.

Não houve relação entre a vacinação com vacinas de RNAm e a ocorrência de COVID-19 ($p = 0,058$) mostrando que na população não houve diferença entre os tipos de vacina.

7. DISCUSSÃO

A Declaração da *International Coalition of Medicines Regulatory Authorities* (ICMRA) versa sobre a segurança das vacinas contra Covid-19. A Coalizão Internacional de Autoridades Reguladoras de Medicamentos (ICMRA, na sigla em inglês) fornece informações sobre a segurança das vacinas contra Covid-19. Até março de 2023, mais de 13 bilhões de doses tinham sido aplicadas em todo o mundo. Inclusive, centenas de milhões de doses de vacina de mRNA administradas a crianças e gestantes (Anvisa. Agência Nacional de Vigilância Sanitária, 2022). No Brasil, em 2022 ocorreu a aplicação de mais de 330 milhões de doses de imunizantes, sendo 115,6 milhões de doses da AstraZeneca; 103,9 milhões da Pfizer; 84,2 milhões da CoronaVac; e 4,8 milhões foram produzidas pela Janssen, com isso, mais de 81% da população-alvo já conseguiu tomar duas doses do imunizante (Ministério da Saúde, 2020).

Os dados de segurança em longo prazo das vacinas contra COVID-19 são positivos, por meio de dados de dezenas de milhares de voluntários em ensaios clínicos e dados de campanhas de vacinação por mais de 2 anos. Logo, quanto mais pessoas são vacinadas, existe mais chance de serem detectados efeitos colaterais, e/ou potencialmente graves. Eventos raros como miocardite e trombose também podem ser causados pelo próprio vírus Sars-CoV-2 em pessoas não vacinadas, com mais frequência e maior gravidade do que após a vacinação (Anvisa. Agência Nacional de Vigilância Sanitária, 2022).

Os eventos adversos mais comuns relacionados às vacinas contra COVID-19 são leves e temporários. Incluem febre, inchaço e dor no local da injeção, ocorrendo em até 10% das pessoas vacinadas. Nas vacinas de adenovírus existe um efeito colateral muito raro, mas grave relacionado a coágulos incomuns com síndrome de plaquetas baixas (trombose com síndrome de trombocitopenia ou TTS). Todavia, esse evento adverso foi identificado pelos sistemas de monitoramento de segurança após relatos de profissionais da saúde (Anvisa. Agência Nacional de Vigilância Sanitária, 2022).

As vacinas contra Covid-19 apresentam dados valiosos sobre a segurança em as crianças e os adultos. Tal conclusão se baseia em dados de milhões de doses que foram dadas a crianças e nas conclusões dos ensaios clínicos pediátricos. Todavia, é importante a vacinação, pois algumas crianças

ainda podem desenvolver doenças graves devido a essa infecção, como uma síndrome inflamatória rara chamada MIS-C (de síndrome inflamatória multissistêmica pediátrica, em inglês), ou desenvolver Covid longa (Anvisa. Agência Nacional de Vigilância Sanitária, 2022).

Vários estudos de dados analisados pelo ICMRA demonstram que os vacinados, mesmo após infectados pelo Sars-CoV-2, apresentam menos probabilidade de Covid longa do que os não vacinados. A ICMRA assegura a segurança das vacinas contra Covid-19 e seus benefícios na proteção de pessoas de todas as idades contra as graves consequências da Covid-19. A ICMRA reúne 38 autoridades reguladoras de medicamentos de todas as regiões do mundo, com a OMS como órgão observador (Anvisa. Agência Nacional de Vigilância Sanitária, 2022).

Estudos anteriores demonstraram que o risco de reações hansênicas estavam relacionadas às características próprias da hanseníase. Pacientes com hanseníase, em virtude das implicações imunológicas mediadas por células T, apresentam uma suscetibilidade para o desenvolvimento de reações hansênicas e comprometimento das funções neurológicas (Oliveira *et al.*, 2012). Observou-se idade mediana de 52 anos para o grupo que apresentou reação tipo 1 e idade mediana de 44 anos para o grupo que apresentou reação tipo 1 e 2. Na literatura foram encontrados resultados semelhantes ao presente estudo, com maior ocorrência na faixa etária acima de 30 anos (Queirós, 2014). Em contrapartida, estudo conduzido por (Manandhar; Lemaster; Roche, 1999), especificamente em relação a reação tipo 2, encontrou risco reduzido para este tipo de reação, na população abaixo de 40 anos.

No presente estudo não se encontrou relação com o tipo de vacinação e maior ocorrência de reações hansênicas. Também não se detectou relação entre o número de doses de vacina contra COVID-19 e uma maior frequência ou tipo de reações hansênicas. Como resultado da política de vacinação em massa no Brasil não foi possível avaliar uma quantidade representativa de pacientes com hanseníase e que nunca tiveram uma dose de vacina contra COVID-19. Apenas 1 paciente do presente estudo nunca obteve uma dose da referida vacina, provavelmente por opção, uma vez que a vacinação esteve presente em todo o Brasil. Além disso, não foi possível avaliar a relação exata de tempo entre a vacinação e ocorrência da reação hansênica, transformando este em um estudo

transversal, uma vez que não há como inferir a exata relação temporal entre a vacinação e a reação hansênica. No entanto, a ausência de relação entre o tipo e o número de doses de vacina com a ocorrência e gravidade das reações corrobora o fato de que a vacinação contra a COVID-19 não é um fator de risco considerável para o desenvolvimento de reações hansênicas.

No presente estudo o tabagismo foi mais frequentemente associado a reação tipo 1 e 2 conjuntamente, correspondendo a 35% do total de pacientes. A maioria dos estudos não sugere que o tabagismo pode estar relacionado a maior probabilidade de desenvolver reações hansênicas ou desenvolvimento de incapacidades (Cisneros *et al.*, 2022). No presente estudo ainda, a baciloscopia foi um importante fator de associação com a ocorrência de reação hansênica. O resultado corrobora com a evidência atual que demonstram a associação da baciloscopia com os episódios reacionais (Hungria *et al.*, 2017).

Entretanto, estudo conduzido por Coriolano e colaboradores (Coriolano *et al.*, 2021), intitulado “Fatores associados ao tempo de ocorrência das reações hansênicas nunca coorte de 2008 a 2016 em Rondônia, Região Amazônica, Brasil”, encontrou resultados divergente do presente estudo. Os pesquisadores identificaram, durante e após o tratamento da poliquimioterapia, pacientes com baciloscopia negativa com risco maior de desenvolver reação quando comparados aos pacientes com baciloscopia positiva. Sendo o risco nos pacientes PB, de 1,3 e 1,6 vezes maior risco de ocorrência da reação dos pacientes MB.

8. CONCLUSÃO

Os estudos sobre a associação entre vacinas contra a COVID-19 e reações hansênicas são limitados, mas sugerem que esse risco é baixo. No entanto, é importante que os pacientes com hanseníase em tratamento sejam monitorados para o desenvolvimento de reações hansênicas após a vacinação.

Com base nos dados coletados e nas análises realizadas, a conclusão foi a seguinte: Não houve diferença significativa entre os pacientes que receberam vacinas contendo mRNA e aqueles que receberam outros tipos de vacina em relação às características comparadas. Com relação as reações hansênicas não mostrou qualquer relação com o tipo de vacina utilizado, seja contendo mRNA ou não.

Na análise das demais variáveis, a idade, o tabagismo e relacionados a baciloscopia apresentaram alguma ocorrência de reação hansênica. O sexo e a idade não estiveram relacionados com as reações hansênicas. Assim, mostrando a importância do estudo realizado.

Portanto, podemos concluir que as vacinas, incluindo aquelas contendo mRNA, não estão associadas à ocorrência de reações hansênicas. As vacinas foram consideradas seguras. Assim, a baciloscopia, que é um indicador da carga bacteriana da hanseníase, foi o único fator significativamente relacionado à ocorrência de reações hansênicas, sugerindo que a gravidade da doença pode desempenhar um papel importante nesse aspecto.

É importante ressaltar que mais estudos e pesquisas podem ser necessários para confirmar essas conclusões, e outros fatores não abordados no estudo podem influenciar a ocorrência de reações hansênicas.

9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ANTUNES, Douglas Eulálio; GOULART, Isabela Maria Bernardes; GOULART, Luiz Ricardo. Will cases of leprosy reaction increase with covid-19 infection?. **PLoS Neglected Tropical Diseases**, [s. l.], v. 14, n. 7, p. 1–4, 2020.

ANVISA. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. **ICMRA publica declaração sobre colaboração internacional**. [S. l.], 2022. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2022/icmra-publica-declaracao-sobre-colaboracao-internacional>. Acesso em: 1 fev. 2024.

BARNES, Betsy J. *et al.* **Targeting potential drivers of COVID-19: Neutrophil extracellular traps**. [S. l.]: Rockefeller University Press, 2020.

BHAT, Ramesh M.; VAIDYA, Tanvi P. What is New in the Pathogenesis and Management of Erythema Nodosum Leprosum. **Indian dermatology online journal**, [s. l.], v. 11, n. 4, p. 482–492, 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32832433/>.

BISWAS, Dipanwita *et al.* T-Regulatory Cells in Erythema Nodosum Leprosum: An Immunohistochemical and Image Morphometric Study. **The American Journal of dermatopathology**, [s. l.], v. 43, n. 12, p. E149–E157, 2021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34291740/>.

BOCHUD, Pierre Yves *et al.* Toll-Like Receptor 2 (TLR2) Polymorphisms Are Associated with Reversal Reaction in Leprosy. **The Journal of infectious diseases**, [s. l.], v. 197, n. 2, p. 253, 2008. Disponível em: [/pmc/articles/PMC3077295/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17295/).

BOGOCH, Isaac I. *et al.* Pneumonia of unknown aetiology in Wuhan, China: Potential for international spread via commercial air travel. **Journal of Travel Medicine**, [s. l.], v. 27, n. 2, p. 1–3, 2020.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. SECRETARIA DE VIGILÂNCIA. BOLETIM EPIDEMIOLÓGICO ESPECIAL 33: Doença pelo Coronavírus COVID-19. [s. l.], v. 33, 2020. Disponível em: <https://ourworldindata.org/coronavirus>.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE. DEPARTAMENTO DE DOENÇAS DE CONDIÇÕES CRÔNICAS E INFECÇÕES SEXUALMENTE TRANSMISSÍVEIS. PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS DA HANSENÍASE. [s. l.], 2022. Disponível em: Acesso em: 15 set. 2024.

BROZ, Petr; DIXIT, Vishva M. Inflammasomes: mechanism of assembly, regulation and signalling. **Nature reviews. Immunology**, [s. l.], v. 16, n. 7, p. 407–420, 2016. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27291964/>.

CISNEROS, Juan *et al.* Associations between occupation, leprosy disability and other sociodemographic factors in an endemic area of Brazil. **PLOS global public health**, [s. l.], v. 2, n. 9, 2022. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36962742/>.

CORIOLANO, Carmelita Ribeiro Filha *et al.* Factors associated with timing of lepra reactions in a cohort from 2008 to 2016 in Rondônia, Amazon Region, Brazil. **Cadernos de Saude Publica**, [s. l.], v. 37, n. 12, 2021.

DASPETT MENDONÇA, Flávia *et al.* Região Norte do Brasil e a pandemia de COVID-19: análise socioeconômica e epidemiológica. **J. Health NPEPS**, [s. l.], v. 5, n. 1, p. 20–37, 2020. Disponível em: <https://periodicos.unemat.br/index.php/jhnpeps/article/view/4535>.

DE SOUZA NORONHA, Kenya Valeria Micaela *et al.* Pandemia por COVID-19 no Brasil: análise da demanda e da oferta de leitos hospitalares e equipamentos de ventilação assistida segundo diferentes cenários. **Cadernos de Saúde Pública**, [s. l.], v. 36, n. 6, p. e00115320, 2020. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/csp/a/MMd3ZfwYstDqbpRxFRR53Wx/>.

FACHIN, Luciana Raquel Vincenzi *et al.* Immunohistochemical assessment of cell populations in leprosy-spectrum lesions and reactional forms. **Histology and histopathology**, [s. l.], v. 32, n. 4, p. 385–396, 2017. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27444702/>.

FIOCRUZ. **Covid-19: Fiocruz firmará acordo para produzir vacina da Universidade de Oxford**. [S. l.], 2020. Disponível em: <https://portal.fiocruz.br/noticia/covid-19-fiocruz-firmara-acordo-para-produzir-vacina-da-universidade-de-oxford>. Acesso em: 20 nov. 2023.

FROES, Luis Alberto Ribeiro; TRINDADE, Maria Angela Bianconcini; SOTTO, Mirian Nacagami. Immunology of leprosy. **International reviews of immunology**, [s. l.], v. 41, n. 2, p. 72–83, 2022. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33241709/>.

GAO, Qiang *et al.* Development of an inactivated vaccine candidate for SARS-CoV-2. **Science (New York, N.Y.)**, [s. l.], v. 369, n. 6499, p. 77–81, 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32376603/>.

GHORPADE, A. Inoculation (tattoo) leprosy: a report of 31 cases. **Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV**, [s. l.], v. 16, n. 5, p. 494–499, 2002. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12428846/>.

GOMEZ, Paloma Ferrer; DE GUTIÉRREZ, Maria Gaby Rivero; MOREIRA, Rita Simone Lopes. Percepção da doença: uma avaliação a ser realizada pelos enfermeiros. **Revista Brasileira de Enfermagem. REBEn**, Brasília, Brasil, 2011.

HAN, Xiang Y. *et al.* A new Mycobacterium species causing diffuse lepromatous leprosy. **American journal of clinical pathology**, [s. l.], v. 130, n. 6, p. 856–864, 2008. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19019760/>.

HUANG, Chaolin *et al.* Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. **The Lancet**, [s. l.], v. 395, n. 10223, p. 497–506, 2020.

HUNGRIA, Emerith Mayra *et al.* Leprosy reactions: The predictive value of Mycobacterium leprae-specific serology evaluated in a Brazilian cohort of leprosy patients (U-MDT/CT-BR). **PLoS neglected tropical diseases**, [s. l.], v. 11, n. 2, 2017. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28222139/>.

INSTITUTO BUTANTAN. **Características das principais vacinas contra a COVID-19 fabricadas no Brasil**. [S. l.], 2022. Disponível em: [https://butantan.gov.br/covid/butantan-tira-duvida/tira-duvida-noticias/quais-sao-as-diferencas vacinas-contra-covid-19-que-estao-sendo-aplicadas-no-brasil](https://butantan.gov.br/covid/butantan-tira-duvida/tira-duvida-noticias/quais-sao-as-diferencas-vacinas-contra-covid-19-que-estao-sendo-aplicadas-no-brasil). Acesso em: 15 ago. 2024.

JORGE, Eduardo *et al.* Vacinas para COVID-19-o estado da arte. **Rev. Bras. Saúde Matern. Infant**, [s. l.], v. 21, p. 2021, Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1590/1806-9304202100S100002>.

LOCKWOOD, Diana NJ. Treatment of Leprosy. *In*: INTERNATIONAL TEXTBOOK OF LEPROSY. [S. l.]: American Leprosy Missions, 2019. Disponível em: <https://internationaltextbookofleprosy.org/chapter/treatment>.

MANANDHAR, Rakesh; LEMASTER, Joseph W; ROCHE, Paul W. Risk Factors for Erythema Nodosum Leprosum. **International Journal of Leprosy**, [s. l.], v. 67, n. 3, 1999. Disponível em: Acesso em: 15 set. 2024.

MARINELLI, Natália Pereira *et al.* Evolução de indicadores e capacidade de atendimento no início da epidemia de COVID-19 no Nordeste do Brasil, 2020. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, [s. l.], v. 29, n. 3, p. e2020226, 2020. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/ress/a/XgCV9Kcbqjw5qfDpr6Vs5Dg/>.

MAYMONE, Mayra B.C. *et al.* Leprosy: Treatment and management of complications. **Journal of the American Academy of Dermatology**, [s. l.], v. 83, n. 1, p. 17–30, 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32244016/>.

MODLIN, Robert L. Th1-Th2 paradigm: insights from leprosy. **The Journal of investigative dermatology**, [s. l.], v. 102, n. 6, p. 828–832, 1994. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8006444/>.

MORAIS, 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**, [s. l.], v. 104, n. 6, p. 2190–2194, 2021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33819170/>.

OLIVEIRA, Francisca Jacinta Feitoza *et al.* Avaliação do programa de controle da hanseníase de Imperatriz-MA: um estudo exploratório. **Revista de Pesquisa Cuidado é Fundamental Online. Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro**, Rio de Janeiro, Brasil, 2012. Disponível em: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=505750893003>.

PEREIRA, A. C. *et al.* Genetic, epidemiological and biological analysis of interleukin-10 promoter single-nucleotide polymorphisms suggests a definitive role for -819C/T in leprosy susceptibility. **Genes and immunity**, [s. l.], v. 10, n. 2, p. 174–180, 2009. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19110537/>.

PFIZER. **O que são as vacinas de RNA mensageiro**. [S. l.], 2022. Disponível em: <https://www.pfizer.com.br/noticias/ultimas-noticias/o-que-s%C3%A3o-vacinas-de-rna-mensageiro>. Acesso em: 15 abr. 2024.

QUEIRÓS, Maria Iranilda. **PERFIL SOCIODEMOGRÁFICO, CLÍNICO - EPIDEMIOLÓGICO E PADRÕES DE ATENDIMENTO DA HANSENÍASE EM HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DE FORTALEZA - CEARÁ, 2007- 2011**. 2014. Dissertação de Mestrado - Universidade do Ceará. UFC, Fortaleza, 2014. Disponível em: Acesso em: 15 set. 2024.

REBELLO, Paula Frassinetti Bessa; PENNINI, Silmara Navarro. Erythema nodosum leprosum and active leprosy after ChAdOx1-S/nCoV-19 recombinant

vaccine. A report of two cases. **Leprosy Review**, [s. l.], v. 92, n. 4, p. 421–426, 2021. Disponível em: Acesso em: 15 set. 2024.

ROTHAN, Hussin A.; BYRAREDDY, Siddappa N. The epidemiology and pathogenesis of coronavirus disease (COVID-19) outbreak. **Journal of autoimmunity**, [s. l.], v. 109, 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32113704/>.

SAMPAIO, L. H. *et al.* Evaluation of various cytokines elicited during antigen-specific recall as potential risk indicators for the differential development of leprosy. **European journal of clinical microbiology & infectious diseases : official publication of the European Society of Clinical Microbiology**, [s. l.], v. 31, n. 7, p. 1443–1451, 2012. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22076550/>.

SCHMITZ, Veronica; DOS SANTOS, Jéssica Brandão. COVID-19, leprosy, and neutrophils. **PLOS Neglected Tropical Diseases**, [s. l.], v. 15, n. 1, p. e0009019, 2021. Disponível em: <https://journals.plos.org/plosntds/article?id=10.1371/journal.pntd.0009019>.

SES-MG. **VACINAÇÃO COVID-19: JANSSEN (Johnson & Johnson)**. [S. l.], 2020. Disponível em: <https://coronavirus.saude.mg.gov.br/blog/331-vacinacao-covid-19-janssen>. Acesso em: 15 maio 2024.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Weekly epidemiological record. Global leprosy (Hansen disease) update, 2022: new paradigm – control to elimination**. [S. l.: s. n.], 2023. Disponível em: <https://www.who.int/wer>. .

WYNN, Thomas A.; CHAWLA, Ajay; POLLARD, Jeffrey W. Macrophage biology in development, homeostasis and disease. **Nature** 2013 496:7446, [s. l.], v. 496, n. 7446, p. 445–455, 2013. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/nature12034>.

ZAMBONI, Dario S.; LIMA-JUNIOR, Djalma S. Inflammasomes in host response to protozoan parasites. **Immunological reviews**, [s. l.], v. 265, n. 1, p. 156–171, 2015. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25879291/>.