



**UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA- UNB**

**PROGRAMA DE PÓS GRADUAÇÃO EM MEDICINA TROPICAL- PPGMT**

**JÉSSICA LUANA SOUSA DA COSTA**

**DETECÇÃO DE HANSENÍASE SUBCLÍNICA EM PACIENTES EM  
TERAPIA COM DROGAS IMUNOSSUPRESSORAS E  
IMUNOBIOLÓGICAS NO DISTRITO FEDERAL**

**Brasília- 2024**

JÉSSICA LUANA SOUSA DA COSTA

**DETECÇÃO DE HANSENÍASE SUBCLÍNICA EM PACIENTES EM  
TERAPIA COM DROGAS IMUNOSSUPRESSORAS E  
IMUNOBIOLÓGICAS NO DISTRITO FEDERAL**

Dissertação apresentada como requisito á obtenção do grau Mestre em Medicina Tropical, Programa de Pós-graduação em Medicina Tropical, Universidade de Brasília- UnB.

**Orientador:** Prof. Dr. Amílcar Sabino Damazo

Brasília- 2024

da Costa, Jéssica Luana Sousa  
dd111d      DETECÇÃO DE HANSENÍASE SUBCLÍNICA EM PACIENTES EM TERAPIA  
COM DROGAS IMUNOSSUPRESSORAS E IMUNUBIOLÓGICAS NO DISTRITO  
FEDERAL / Jéssica Luana Sousa da Costa; orientador Amílcar  
Damazo. -- Brasília, 2024.  
77 p.

Dissertação (Mestrado em Medicina Tropical) --  
Universidade de Brasília, 2024.

1. Hanseníase. 2. Doença autoimune. 3. Imunossupressores.  
4. Psoríase. 5. Pênfigo. I. Damazo, Amílcar, orient. II.  
Título.

JÉSSICA LUANA SOUSA DA COSTA

**DETECÇÃO DE HANSENÍASE SUBCLÍNICA EM PACIENTES EM  
TERAPIA COM DROGAS IMUNOSSUPRESSORAS E  
IMUNOBIOLOGÍCAS NO DISTRITO FEDERAL**

Dissertação apresentada como requisito á  
obtenção do grau Mestre em Medicina  
Tropical, Programa de Pós-graduação em  
Medicina Tropical, Universidade de Brasília-  
UnB.

**BANCA EXAMINADORA**

---

Prof. Dr. Amílcar Sabino Damazo (Orientador/ Presidente)- Universidade de  
Brasília (UNB).

---

Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Vanina Danuza Toso (Membro)- Universidade Federal de Mato  
Grosso (UFMT).

---

Prof. Dr. José Roberto de Souza de Almeida Leite (Membro)- Universidade  
de Brasília (UnB).

---

Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Andreanne Gomes Vasconcelos (Suplente)- Centro Universitário  
do Distrito Federal (UDF).

## DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho primeiramente, a Deus,  
e também ao meu amado pai Hélio Marques da Costa.

## **AGRADECIMENTOS**

Durante esta jornada, tive a oportunidade de contar com a presença de profissionais excepcionais e amigos que me proporcionaram aprendizados valiosos, incentivando meu crescimento e me auxiliando a lutar por objetivos significativos.

Primeiramente, agradeço a Deus e Nossa Senhora por estarem sempre ao meu lado e me iluminando. Logo, agradeço a minha mãe Luana Michelle, pois ao decorrer da minha trajetória no mestrado, estive constantemente segurando a minha mão e me apoiando nas dificuldades e alegrias.

Agradeço ao meu orientador Dr. Amílcar Damazo, por toda orientação, ajuda, compreensão, ensinamentos e suporte. Tenho uma total admiração e respeito por seu excelente trabalho.

Ao Dr. Ciro Gomes, pelo apoio à coleta de dados, por toda atenção, e pelas contribuições para a realização deste estudo.

Às técnicas do laboratório de dermatomicrologia Luciana e Renata, por todo o ensinamento passado para a realização da pesquisa, por me acolherem, e por todos os conselhos.

Ao meu namorado Fylype Reis, por todo amor, carinho e compreensão neste processo, por abdicar diversas vezes dos seus sonhos para estar comigo nessa caminhada.

À minha sogra Cléia Abrantes, por todo estímulo, por estar disponível a me ajudar durante esses anos, e por todo carinho.

Aos meus padrinhos Igor Santana e Izabel Cristina, por me apoiarem em meus sonhos, por todo carinho e por sempre estarem em orações por mim.

À técnica do laboratório de histologia Maria da Glória, pelo companheirismo e pela disponibilidade em ajudar e auxiliar.

Agradeço a todos que de alguma forma me ajudaram diretamente e indiretamente, todos foram essenciais nessa trajetória.

## LISTA DE TABELAS

**Tabela 1.** Análise de dados epidemiológicos dos pacientes com doença autoimune em tratamento com drogas imunossupressoras e imunobiológicas. -----38.

**Tabela 2.** Análise de dados epidemiológicos dos pacientes positivos para o teste ML Flow Hanseníase. -----39.

## LISTA DE ABREVIATURAS

<b>ALPS</b>	Síndrome linfoproliferativa autoimune
<b>AMPs</b>	Peptídeos antimicrobianos
<b>BAAR</b>	Bácilo ácido-ácool resistente
<b>CD</b>	Células dendríticas
<b>DAIs</b>	Doenças autoimunes
<b>DD</b>	Dimorfo-dimorfo
<b>DNA</b>	Ácido desoxirribonucleico
<b>DT</b>	Dimorfo-tuberculóide
<b>DV</b>	Dimorfo-virchowiano
<b>ENH</b>	Eritema nodoso hansênico
<b>IFN-<math>\gamma</math></b>	Interferon gama
<b>IgG</b>	Imunoglobulina G
<b>IL</b>	Interleucina
<b>LBs</b>	Corpos lipídicos
<b>LCs</b>	Células de Langerhans
<b>MB</b>	Multibacilar
<b>MHC</b>	Complexo principal de histocompatibilidade
<b>MMP</b>	Metaloproteinase da matriz
<b>NK</b>	Natural Killer
<b>OMS</b>	Organização Mundial da Saúde
<b>PB</b>	Paucibacilar
<b>CDp</b>	Células Dendríticas Plasmocitóides

<b>PF</b>	Pênfigo foliáceo
<b>PGE-2</b>	Prostaglandina E2
<b>PGL-1</b>	Glicolípídeo-fenólico-1
<b>PQT</b>	Poliquimioterapia
<b>PV</b>	Pênfigo vulgar
<b>RNA</b>	Ácido ribonucleico
<b>RR</b>	Reação reversa
<b>TGF-β</b>	Fator transformador do crescimento-beta
<b>TLRs</b>	Receptores toll-like
<b>TNF-α</b>	Fator de necrose tumoral alfa
<b>Treg</b>	Células T reguladoras
<b>TT</b>	Tuberculóide
<b>VV</b>	Virchowiana

## **ÓRGÃOS FINANCIADORES**

Financiamento: FAPDF / CAPES.

## SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO -----	14.
1.1 Aspectos Epidemiológicos -----	14.
1.2 História da Hanseníase -----	15.
1.3 Características do <i>Mycobacterium leprae</i> -----	17.
1.4 Classificação Clínica -----	17.
1.5 Transmissão -----	19.
1.6 Imunologia da hanseníase -----	20.
1.7 Reações hansênicas -----	25.
1.8 Tratamento -----	26.
1.9 Doenças autoimunes -----	26.
1.10 Psoríase -----	29.
1.11 Pênfigo -----	31.
2. JUSTIFICATIVA -----	33.
3. OBJETIVOS -----	34.
4. MATERIAIS E MÉTODOS -----	35.
5. RESULTADOS -----	37.
6. DISCUSSÃO -----	40.
7. CONCLUSÃO -----	44.
8. REFERÊNCIAS -----	45.
9. ANEXO I -----	56.
10. ANEXO II -----	61.

## RESUMO

**Introdução:** A hanseníase é uma doença infecciosa crônica que causa manifestações neurológicas e dermatológicas. A resposta imune do hospedeiro contra o *M. leprae* é um importante fator para a manifestação clínica da doença. Pacientes com doenças autoimunes são caracterizados por um mau funcionamento do sistema imunológico, no qual induz o corpo a atacar por engano as próprias células saudáveis. Deste modo, inúmeros imunossuppressores e imunobiológicos têm sido desenvolvidos para bloquear ou regular a resposta imunológica indesejada. Porém, esse bloqueio pode deixar os pacientes mais suscetíveis a doenças infecciosas. **Objetivos:** Avaliar a frequência de hanseníase subclínica ou assintomática em pacientes com doença autoimune que realizam o uso de imunossuppressores e imunobiológicos e avaliar a eficácia do kit Bioclin Fast ML Flow para realizar essa detecção. **Materiais e métodos:** O estudo foi realizado com amostras colhidas no Hospital Universitário de Brasília, contou com pacientes com quadro de doenças autoimunes, como psoríase e pênfigo, que realizam terapia de manutenção com drogas imunossupressoras e imunobiológicas. Foi feita a coleta de sangue para obtenção do soro para a realização do teste Fast ML Flow Hanseníase. Os dados clínicos foram obtidos dos prontuários. **Resultados:** 44 pacientes foram analisados, sendo que a idade média destes pacientes foi de  $52 \pm 13,7$  anos e 59 % do n amostral foi do sexo feminino. A doença autoimune predominante foi a psoríase, com 82%. Dos pacientes, dois deram resultado positivo para o teste Fast ML Flow Hanseníase, ambos do sexo masculino e com psoríase. Esses pacientes faziam uso de adalimumabe e secuquinumabe. **Conclusão:** Com base nos achados deste estudo, o teste ML Flow Hanseníase é um teste rápido, menos invasivo, que demonstra ser uma ferramenta útil para o rastreio da hanseníase subclínica ou assintomática em pacientes com doenças autoimunes.

**Palavras-Chave:** Hanseníase; Imunologia da hanseníase; Doença autoimune; Imunossuppressores; Psoríase; Pênfigo.

## Abstract

**Introduction:** Leprosy is a chronic infectious disease that causes neurological and dermatological manifestations. The host's immune response against *M. leprae* is a crucial factor in the clinical manifestation of the disease. Patients with autoimmune diseases are characterized by a malfunctioning immune system, leading the body to mistakenly attack its own healthy cells. Consequently, numerous immunosuppressants and immunobiologics have been developed to block or regulate the undesired immune response. However, this blockade may render patients more susceptible to infectious diseases. **Objectives:** To assess the frequency of subclinical or asymptomatic leprosy in patients with autoimmune diseases undergoing treatment with immunosuppressants and immunobiologics and to evaluate the effectiveness of the Bioclin Fast ML Flow kit for this detection.

**Materials and Methods:** The study utilized samples collected at the University Hospital of Brasília, involving patients with autoimmune conditions such as psoriasis and pemphigus, undergoing maintenance therapy with immunosuppressive and immunobiologic drugs. Blood samples were collected to obtain serum for the Fast ML Flow Leprosy test. Clinical data were retrieved from medical records. **Results:** 44 patients were analyzed, with an average age of  $52 \pm 13.7$  years, and 59% of the sample population was female. Psoriasis was the predominant autoimmune disease, accounting for 82%. Two male patients with psoriasis tested positive for the Fast ML Flow Leprosy test. These patients were using adalimumab and secukinumab.

**Conclusion:** Based on the findings of this study, the ML Flow Leprosy test is a rapid, less invasive tool that proves to be useful for screening subclinical or asymptomatic leprosy in patients with autoimmune diseases.

**Keywords:** Leprosy; Immunology of leprosy; Autoimmune disease; Immunosuppressants; Psoriasis; Pemphigus.

## 1. INTRODUÇÃO

### 1.1 Aspectos Epidemiológicos

A hanseníase é uma doença infecciosa granulomatosa crônica que causa manifestações neurológicas e dermatológicas, caracterizando-se por afecções cutâneas, diminuição da sensibilidade tátil, térmica e comprometimento motor. A doença é causada pela bactéria *Mycobacterium leprae*, afeta ambos os sexos de todas as faixas etárias e pode se desenvolver de forma lenta e gradual. Caso não seja feito tratamento precoce, há riscos de surgirem deformações e incapacidades físicas (1,2).

No ano de 2021 foram notificados à Organização Mundial da Saúde (OMS) 140.594 novos casos da doença globalmente. Ainda, referente a esses dados, a Índia foi o país que mais notificou casos, representando aproximadamente 53,6% do total mundial. Ademais, na região das Américas aconteceram 19.826 (14,1%) notificações, nos quais destes 18.318 (92,4%) ocorreram no Brasil. Nesse cenário, a Índia é o país com maior número de casos de hanseníase, seguido pelo Brasil, que ocupa o segundo lugar (3, 4).

Entre os anos de 2017 a 2021 foram notificados 119.698 casos de hanseníase no Brasil. Destes 66.603 casos acometeram pessoas do sexo masculino, correspondendo a 55,7% do total. Foi observado uma predominância nos indivíduos com faixa etária entre 50 a 59 anos, com um total de 23.192 casos. Quanto a variável de escolaridade, no Brasil, houve uma predominância de casos de hanseníase em pessoas com ensino fundamental incompleto com 40,9% dos casos (4).

No ano de 2021, o Estado que mais apresentou casos foi o Mato Grosso, com 58,76 casos novos por 100 mil habitantes, seguido por Tocantins que ocupou o segundo lugar, com uma taxa de detecção de 47,97 casos novos por 100 mil habitantes. O Estado que apresentou menor taxa de detecção foi o Rio Grande do Sul (4).

No Distrito Federal no ano de 2018, considerando casos novos, recidivas e outros ingressos, foi possível verificar 438 casos de hanseníase entre os quais eram residentes e não residentes, sendo que 6 casos foram

em menores de 15 anos de idade. Além do mais, 139 foram casos novos (5). No entanto, em 2021 houve uma redução desses casos novos, no qual foram observados 130 casos novos. É válido ressaltar que ambos os anos as regiões de Planaltina e Ceilândia foram as que tiveram maior predomínio no número de casos (6).

## 1.2 História da Hanseníase

A hanseníase é uma das doenças mais antigas do mundo, no qual há registros imprecisos sobre seu aparecimento. Há autores que defendem sua origem na Ásia e outros que apontam na África. No Egito foram encontrados registros da enfermidade em um papiro da época do faraó Ramsés II 4300 anos antes de Cristo (7, 8, 9).

Provavelmente desde a idade antiga, as formas de nomeá-la tiveram influências a partir da forma como a doença surgiu em escritos dos primeiros tempos. O termo *li-feng* aparece no livro “Nei Ching Wen” para caracterizar uma patologia que causava ulcerações, mudança na cor da pele, dormência, nódulos e representava paralisia grave. Outra hipótese de registro é encontrada no livro “Analects” datado em 600 a.C, época da dinastia de Chou, onde havia relatos que um dos discípulos de Confúcio era acometido por uma doença semelhante a hanseníase virchowiana, porém, com descrições imprecisas da mesma. Neste tempo a doença era designada como *Lai ping e Ta feng* (10). Mais uma referência que traz citações da hanseníase, é Bíblia Sagrada, no qual observa-se, nos capítulos 13 e 14 do Levítico, o termo *tsaraath* no hebraico, que tinha como significado uma condição atípica da pele das pessoas, das casas e das roupas que apresentavam a necessidade de purificação (11).

Considera-se que as tropas do Alexandre, o Grande, trouxeram soldados infectados com a enfermidade nas campanhas indianas (300 a.C) quando voltaram à Europa. Por volta do ano de 150 d.C, a hanseníase já era bem conhecida na Grécia, pois se encontravam registros acerca dela realizados por Areteu da Capadocia e por Galeno. O primeiro autor em seu estudo "Terapêutica de Afecções Crônicas" denomina a hanseníase como

como *Elephas*, onde observava a semelhança da forma da pele na doença com a pele do elefante. Foi este autor que designou pela primeira vez o termo *facies leonina*, característica da forma virchowiana (10). A enfermidade foi se disseminando para a Europa, sendo transmitida por soldados infectados, colonizadores e comerciantes (7).

A hanseníase provavelmente chegou nas Américas por volta dos séculos XVI e XVII com os colonizadores (10). Alguns autores afirmam que a maior causa do crescimento da hanseníase foi o tráfico de escravos, porém, há controvérsias, pois a “comercialização” dos escravos era feita mediante ao estado perfeito do indivíduo. A enfermidade chegou ao Brasil no processo da colonização brasileira, vindo por vários pontos do litoral, antes dos colonizadores não foi descrito casos de hanseníase entre os indígenas brasileiros (10, 12). Os primeiros registros da doença foram descritos por volta de 1600, na cidade do Rio de Janeiro, onde mais tarde foi criado o primeiro leprosário, em 1923 (13).

Antigamente os enfermos tinham a obrigatoriedade de andar com a cabeça coberta e com calçados para assim não correrem o risco de infectar os caminhos os quais passavam (14). Deveriam também avisar sua chegada e passagem por meio de matracas. Eram proibidos de lavar roupas em lugares públicos e muitas vezes não podiam entrar nas cidades. Não podiam tocar em alimentos expostos, ou caso contrário eram castigados. Eram totalmente isolados. Atualmente atitudes tão rígidas como estas diminuíram, porém, ainda há preconceitos a serem combatidos, o que dificulta o diagnóstico e tratamento precoce (14, 15, 16).

No ano de 1873, o médico norueguês dermatologista e bacteriologista chamado Gerhard Henrick Armauer Hansen identificou o *M. leprae* como agente etiológico da hanseníase, e em homenagem a este pesquisador, a doença também é conhecida como bacilo de Hansen. Esta foi uma descoberta que compreendeu a primeira evidência científica da natureza infecto-contagiosa da hanseníase (17, 18).

### **1.3 Características do *Mycobacterium leprae***

*M. leprae* pertence à ordem Actinomycetales e a família Mycobacteriaceae. É caracterizado pela forma de bacilo reto ou ligeiramente encurvado, apresentando extremidades arredondadas. Mede aproximadamente de 1 a 8 µm de comprimento e 0,3 µm de diâmetro. É um organismo intracelular obrigatório que apresenta tropismo por macrófagos e as células de Schwann. Tem preferência por regiões com temperaturas mais baixas no corpo (37°C) como pele e nervos periféricos. Um desafio significativo enfrentado pelos microbiologistas reside na incapacidade de realizar o cultivo in vitro do patógeno, devido a sua natureza intracelular obrigatória (19, 20).

A bactéria se divide por fissão binária. Este processo tem duração de 11 a 13 dias. É classificada como gram-positiva e é um bacilo ácido-álcool resistente (BAAR) identificado pela coloração de Ziehl-Neelsen. É válido ressaltar que sua parede celular mede em torno de 20 nm, sendo constituída por peptidoglicanos, ligados a cadeias polissacarídicas que funcionam como suporte para os ácidos micólicos. Estes ácidos atribuem à natureza hidrofóbica da micobactéria (19).

### **1.4 Classificação clínica**

A hanseníase tem um amplo espectro de manifestações clínicas, no qual depende da resposta imunológica do hospedeiro e a interação dos bacilos no organismo. No ano de 1953 foi proposto a classificação de Madri, no qual adota critérios de polaridade, aspectos bacteriológicos, histológicos e resposta à intradermorreação de Mitsuda. É definido dois grupos polares, a tuberculóide (TT) e a virchowiana (VV) e dois grupos instáveis, o indeterminado e o dimorfo (21).

Já no ano de 1996, Ridley e Jopling apresentaram um conjunto de classificação da doença embasado em dados clínicos, bacteriológicos e histológicos. Desta forma, a classificação abrange duas formas polares, sendo elas TT e a VV. Entre esses dois pólos há características

intermediárias nos pacientes, que se aproximam do polo TT e VV, definidos em três subgrupos de formas intermediárias: dimorfo-tuberculóide (DT), dimorfo-dimorfo (DD) e dimorfo-virchowiano (DV) (22).

Sendo assim, a forma TT é a mais benigna, pois os pacientes apresentam uma forte imunidade celular e poucos bacilos. As lesões são em número reduzido, com bordas bem definidas, limitadas e ausência de sensibilidade. Observa-se áreas da pele hipocrômicas ou eritematosas e geralmente verifica-se alterações nos nervos que estão próximos à lesão podendo causar dor e fraqueza (21, 22, 23). Há pacientes com a forma TT que não possuem a presença de lesões e mudanças na cor de pele, mas que podem apresentar áreas anestésicas (24).

Pacientes VV apresentam a forma mais disseminada da doença, com uma imunidade celular fraca e uma alta carga bacteriana (22). Desta forma, inicia-se com máculas mal definidas com áreas hipocrômicas ou eritematosas. Com a progressão da doença, tem o resultado de uma acentuação do eritema e pele luzidia com presença de pápulas e nódulos. Há diminuição ou ausência dos pelos nos membros, cílios e supercílios (madarose). Infiltrações e edemas na face incluindo pavilhões auriculares e madarose formam o quadro conhecido como *fácies leonina*. Como consequência do comprometimento nervoso, os nervos tornam-se espessos, fibrosos e endurecidos, causando uma perda sensitiva e motora, podendo também apresentar deformidades e contraturas. Na forma VV avançada, normalmente, o trato respiratório superior é acometido, resultando em uma mucosa congesta, epistaxe, perfuração septal e desabamento nasal. Com a evolução da doença, outros órgãos como fígado, rins, baço e linfonodos também podem ser atingidos (21, 23).

A DT se aproxima da forma TT, onde as lesões podem divergir em forma, tamanho e cor no mesmo paciente. É possível observar lesões com coloração avermelhada e hipocrômica. Usualmente as lesões são mais avantajadas do que as observadas na forma TT (22, 24).

A forma DD se determina pela forma mais instável podendo evoluir para a forma TT ou VV. Constituída por numerosas lesões cutâneas com

distribuição simétrica, é marcada pela presença de placas infiltradas com tamanho variado com a pele central comumente hipocrômica, pode haver também uma aparência de “queijo suíço”. Pode apresentar placas e pápulas eritemato-edematosas bem demarcadas. O acometimento nervoso é variável. Além do mais, este grupo sem tratamento pode evoluir para um quadro clínico da forma VV (22, 24).

Já a forma DV se caracteriza por um grande número de lesões com aspectos variados, como, infiltração, pápulas e nódulos. Normalmente, inicia-se com lesões maculares hipopigmentadas, mas com o tempo, tem o aumento de tamanho tornando-se uma placa eritematosa com centro hipocrômico bem definido e bordas externas mal definidas e na maioria dos pacientes observa-se um aumento dos nervos periféricos (22, 24).

Para fins de tratamento a partir de 1997 conforme a OMS, a hanseníase foi classificada em dois tipos, a hanseníase paucibacilar (PB) e a hanseníase multibacilar (MB), baseada no número de lesões e no resultado da baciloscopia, que consiste em um procedimento para a identificação do BAAR, no qual é realizado um raspado intradérmico nos lóbulos das orelhas e cotovelos, e de lesões visíveis (21). Desta forma, pacientes PB apresentam até cinco lesões, baciloscopia negativa, e baixa carga bacilar e pacientes MB apresentam mais de cinco lesões cutâneas, baciloscopia positiva e alta carga bacilar (25).

### **1.5 Transmissão**

O principal reservatório da infecção é o ser humano, porém, nas Américas os tatus de nove bandas constituem um reservatório zoonótico (26). A hanseníase é uma doença infecto-contagiosa, que apresenta alta infectividade e baixa patogenicidade. A proximidade e o contato prolongado são fatores de riscos conhecidos como mecanismos de transmissão (27), embora a maioria das pessoas expostas ao microorganismo não desenvolve um quadro de sintomas clínicos (20).

A carga bacteriana influencia muito no mecanismo de transmissão. A propagação da doença entre os seres humanos se dá através de gotículas

salivares e respiratórias (perdigotos), a partir da fala, tosse, espirro, e compartilhamento de talheres e copos (26). A pele foi sugerida como uma possibilidade de via de transmissão, porém, a mesma nunca foi comprovada (27).

## **1.6 Imunologia da hanseníase**

As manifestações clínicas da hanseníase dependem das respostas imunes dos hospedeiros contra o *M. leprae*, que incluem a seleção de uma resposta imunológica adequada, reconhecimento do agente patogênico, e correções de respostas imunitárias inadequadas que podem favorecer a persistência da bactéria no organismo e causar danos. A depender do sistema imunológico, o hospedeiro é capaz de controlar ou eliminar a bactéria a fim de estabelecer a homeostase e a prevenção de danos aos tecidos (28).

Os bacilos *M. leprae* são primeiramente reconhecidos por vários receptores da imunidade inata, incluindo os receptores toll-like (TLRs). Os TLRs são tipos de receptores de reconhecimento de padrões moleculares associados a patógenos (PAMPs) e são expressos em macrófagos e células dendríticas (CD). Estes receptores têm desempenhado um papel importante na resposta imunológica frente ao *M. leprae*. Os TLRs 2 e 4 reconhecem o bacilo, induzindo a secreção de interleucina 12 (IL-12), que leva a produção de outras citocinas pró-inflamatórias e posteriormente a eliminação do microorganismo (29). Pacientes com a forma VV podem apresentar um polimorfismo genético que codifica o TRL 2, induzindo a uma funcionalidade inadequada neste receptor e a uma menor produção de IL-12, afetando assim, o controle da doença (30). As células de Schwann também podem expressar TLR 2 e a ativação do mesmo nessas células contribui para danos nos nervos na hanseníase (31).

O *M. leprae* tem a capacidade de ultrapassar uma sucessão de barreiras físicas, incluindo o epineuro, perineuro e endoneuro, até atingir as células de Schwann. Esta bactéria pode infectar as células de Schwann mielinizantes e não-mielinizantes (32). O *M. leprae* pode prejudicar as

células de Schwann, tornando-as desdiferenciadas, propiciando assim uma desmielinização inicial para estabelecer a infecção, ocupando as células e, conseqüentemente, reprogramando-as para um estágio de células progenitoras semelhantes a células-tronco para espalhar a infecção (33). Além do mais, em contextos de lesão, algumas células de Schwann podem expressar moléculas do complexo principal de histocompatibilidade (MHC) e apresentar antígenos às células T CD4+, provocando um processo inflamatório que leva danos a estas células, o que subsequente leva à desmielinização dos nervos periféricos e lesões neurais (29). As células de Schwann também podem estimular uma resposta inflamatória ao aumentar a sensibilidade destas células à citocina pró-inflamatória, o fator de necrose tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) (31, 34).

Os macrófagos se apresentam de forma muito importante na patogênese da hanseníase. Estas células podem migrar para o sítio inflamatório, adquirindo um fenótipo M1, atuando na via clássica, ou M2, na via alternativa. Um mecanismo em destaque dos macrófagos M1 é o aumento das atividades inflamatórias, antimicrobianas e apresentação de antígenos. Já os macrófagos M2 estão relacionados ao reparo tecidual e resolução da inflamação (28). A estimulação das citocinas interferon gama (IFN- $\gamma$ ) ativa os macrófagos M1 característico de pacientes TT. Por outro lado, as interleucinas 4 (IL-4) ativam os macrófagos M2 e são muito encontradas em pacientes VV, além do mais nesses pacientes é observado uma maior expressão de galectina-3 em macrófagos que em situações de inflamação crônica pode contribuir para uma diminuição da ativação inflamatória (32). Um fator muito importante tem se dado ao PGL-1 (glicolípido-fenólico-1) que possibilita a penetração dos bacilos nos macrófagos se ligando aos receptores CR1, CR3 e CR4, induzindo assim o processo de fagocitose. O PGL-1 é um dos componentes essenciais para a patogênese da hanseníase e envolve o mecanismo de escape do fagolisossomo, desenvolvendo um papel imunossupressor e facilitando a sobrevivência e proliferação da bactéria em um ambiente intracelular hostil (35). Além do mais, inibe a ativação e maturação de CD (36) e favorece

uma produção excessiva de óxido nítrico pelos macrófagos, o que resulta em uma inflamação exacerbada, estresse oxidativo e lesões em tecidos saudáveis (37).

As CD apresentam papel muito importante na apresentação de antígenos. Elas são encontradas na epiderme como células de Langerhans (LCs) que expressam CD1a e CD207 (langerina), e na derme como CD dérmicas. Na hanseníase TT observa-se uma predominância de CD1, ligadas à produção de metaloproteinase da matriz (MMP) e contribuem para a formação de granuloma, enquanto que nas lesões de pacientes com polo VV há uma fraca indução de proteínas CD1 (32). As LCs conduzem uma resposta de células T através da apresentação de antígenos no linfonodo (38).

O *M. leprae* é capaz de provocar um desequilíbrio na homeostase lipídica das células infectadas, ocasionando na formação de organelas citoplasmáticas nomeadas como corpos lipídicos (LBs), que são os principais encarregados pelo surgimento de macrófagos espumosos nos locais das lesões encontradas na forma VV. A biogênese de LB proporcionada pela bactéria se correlaciona com o aumento da prostaglandina E2 (PGE2). A PGE2 é um forte modulador imunológico que pode regular negativamente as respostas Th1 e a atividade bactericida contra patógenos intracelulares, além da diminuição da produção de IL-12 e óxido nítrico nos macrófagos. Ademais, o *M. leprae* parece usar os LBs como fonte nutricional, criando condições favoráveis para a sua replicação e sobrevivência intracelular (36).

Os linfócitos T que possuem o fenótipo CD4+ desempenham um papel crucial na regulação da resposta imune que são mediadas por diversas interleucinas, nos quais pode gerar diferenciação em subpopulações, como por exemplo, Th1 e Th2, associadas com a suscetibilidade a diferentes tipos de doenças (39).

Na resposta Th1, muito observado na forma TT, é produzido um padrão de resposta imune mediado essencialmente por interleucina 2 (IL-2), interferon-gama (IFN- $\gamma$ ), (TNF- $\alpha$ ), e interleucina 12 (IL-12), que ativam e

umentam a imunidade celular (40). A IL-2 estimula o desenvolvimento de células T antígeno-específicas e aumenta a produção do IFN- $\gamma$  (41). O TNF- $\alpha$  propicia uma ação autócrina para que o macrófago se mantenha ativado e para formação do granuloma (42). A IL-12 é um dos fatores mais importantes para o crescimento de células T, induz as células T naive a produzir o padrão de resposta Th1 quando estimuladas por células apresentadoras de antígenos (43). Esses mecanismos integrados possibilitam uma doença mais branda, pois aumenta a ativação de macrófagos M1 e favorece uma resposta celular eficiente no combate e destruição do *M. leprae* (40).

Por outro lado, percebe-se que na forma VV, predomina a resposta Th2 que sintetiza um padrão de resposta imune mediado especialmente por (IL-4), fator transformador do crescimento-beta (TGF- $\beta$ ), e interleucina (IL-10), que aumentam a ativação de macrófagos da via alternativa M2 e bloqueiam a resposta Th1 (40). A IL-4 induz os linfócitos B a produzirem imunoglobulinas, bloqueia a proliferação de células T dependentes de IL-2, dificulta a ação sinérgica do TNF- $\alpha$ , e bloqueia a geração de óxido nítrico, apresentando-se desta forma, como um efeito imuno regulatório negativo (44). A IL-10 apresenta um papel imunossupressor, mantendo uma supressão da resposta imune antígeno-específica, impedindo assim a liberação de citocinas que possuem propriedades antibacterianas (45). O TGF- $\beta$ , possui uma atividade supressora da inflamação, apresentando efeitos anti-inflamatórios nos macrófagos e inibição da síntese de TNF- $\alpha$ , contribuindo assim para a continuação da infecção (46). Essa combinação suprime a atividade do macrófago M1 e contribui para uma resposta imune ineficaz para a eliminação do bacilo (40).

Vários subconjuntos de linfócitos, como por exemplo, as células T reguladoras (Treg) foram analisadas nas últimas décadas, nos quais desempenham papéis essenciais na formação imunológica do hospedeiro. As Treg são de suma importância para a regulação da resposta imunológica. No entanto, no caso de infecções crônicas, acabam perdendo esse efeito benéfico, fazendo uma supressão da imunidade do hospedeiro (47). Dois

subconjuntos principais de células Treg foram identificados, sendo eles, Treg naturais caracterizadas fenotipicamente pela expressão de CD4+, CD25+, e o fator de transcrição Foxp3, que tem seu desenvolvimento essencialmente no timo e regulam os linfócitos T auto reativos (48). E as células Treg induzidas, que se desenvolvem a partir de células TCD4+ após a exposição a medicamentos imunossupressores (49). Ambos apresentam papel importante no processo infeccioso (47). As Treg apresentam cerca de 10% da população de células TCD4+ no sangue periférico, e estão relacionadas à imunossupressão da resposta celular através da síntese de citocinas anti-inflamatórias ou reguladoras, tais como, TGF- $\beta$  e IL-10 (50). As células Treg são encontradas mais predominantemente na forma VV e essas células secretam interleucina 35 (IL-35), no qual inibe a síntese IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$  e IL-2. As formas multibacilares apresentam um aumento de IL-35, deixando um ambiente de modo mais favorável ao bacilo (29).

De maneira semelhante a resposta Th1, os linfócitos Th17 apresentam citocinas pró-inflamatórias, principalmente as IL-17 que favorecem o recrutamento de células inflamatórias e manutenção do processo inflamatório. Considera-se que a IL-17 possa estimular a produção de TNF- $\alpha$ , IL-6, geração de espécies reativas de oxigênio, reparo de tecidos e produção de proteínas antimicrobianas, desenvolvendo um papel crucial na atividade dos macrófagos e na modulação do sistema imunológico para destruição do bacilo (29, 51). As células Treg e Th17 se correlacionam inversamente, onde podem desempenhar papéis críticos na formação da resposta imunológica. Pacientes DV e VV apresentam uma maior produção de IL-10 pelas células Treg e se destaca por uma menor produção de IL-17 pelas células TCD4+. Entretanto, o bloqueio da produção de TGF- $\beta$  e IL-10 resulta em uma maior frequência das células Th17, deste modo, a presença de citocinas Th17, tais como, IL-6 e IL-17 resulta na redução da expressão de células Treg (51).

Por fim, os linfócitos B que também são encontrados na resposta imunológica da hanseníase, no entanto, as funções destes linfócitos ainda têm sido pouco compreendidas (29). Os linfócitos B atuam na imunidade

específica humoral e são responsáveis pela produção de anticorpos (52). Essa resposta tem recebido uma atenção no polo VV e está associada à persistência do *M. leprae*, visto que é uma bactéria intracelular, e esse tipo de resposta não se torna eficiente para sua eliminação (53).

### **1.7 Reações hansênicas**

As reações hansênicas são dois tipos de eventos de hipersensibilidade aguda definidos pelo agravamento de lesões anteriores ou surgimento de novas lesões que podem acontecer antes, durante ou após o tratamento. As reações hansênicas acontecem frequentemente em formas multibacilares comumente no primeiro trimestre do tratamento para a doença e se apresentam como a principal complicação da doença, exigindo uma rápida intervenção para prevenir sequelas neurais (54). As reações podem gerar excessiva inflamação neural, apresentando por consequência perda súbita e até mesmo definitiva das funções sensoriais e motoras. Além do mais, requerem um tratamento com medicamentos, como por exemplo, corticosteróides e/ou talidomida. As reações hansênicas são divididas em dois grupos, as reações do tipo I nomeadas como reação reversa (RR) e reação do tipo II conhecida como eritema nodoso hansênico (ENH) (55).

A RR é representada por um aumento da resposta imune celular contra o *M. leprae*. Vista de certa forma, a reação resulta em um aumento da eliminação da bactéria, porém, intensifica o processo inflamatório e a manifestação de sintomas, envolvendo danos neurais. Essa reação apresenta como característica presença de infiltrado celular composto maioritariamente linfócitos T CD4 +, além de macrófagos M1 com liberação de citocinas TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , IL-2, IL-6, IL-17. A indução de TNF- $\alpha$  e IFN- $\gamma$  estimulam as fibras neurais do tipo A delta e do tipo C que podem desencadear dor e inchaço que são sintomas comumente encontrados a RR (56).

O ENH apresenta como característica um processo inflamatório sistêmico, ligado a deposição extravascular de imunocomplexos (CI) e exsudato neutrofílico. Essa reação acontece predominantemente em

pacientes com forma VV, que apresentam respostas humorais preservadas, característico da resposta Th2, podendo desta forma favorecer a formação de CI. O ENH também é representado pelo aumento das citocinas TNF- $\alpha$ , IL-4, IL-5, e IL-10 (57).

### **1.8 Tratamento**

A estratégia adotada para o tratamento da hanseníase é a poliquimioterapia (PQT), adotada pelo Brasil desde a década de 1990. O esquema terapêutico inclui a associação de três medicamentos antimicrobianos, sendo eles, rifampicina, dapsona e clofazimina que são utilizados durante seis meses para as formas PB e doze meses para as formas MB (58).

Antigamente era realizada uma monoterapia, com o uso apenas de sulfona, porém, foi substituída pela PQT, sendo que a sulfona foi alterada para dapsona para assim diminuir os casos de toxicidade do medicamento (59). A dapsona atua inibindo a síntese de ácido nucléico (RNA e DNA) no patógeno (60). A rifampicina é um antibiótico bactericida de amplo espectro que inibe a transcrição em bactérias, especialmente das micobactérias (61). E clofazimina que pode apresentar diversos efeitos, tais como, acúmulo de drogas em macrófagos, depuração metabólica lenta e efeitos anti-inflamatórios. É válido ressaltar que ao longo da história poucos casos foram notificados em relação à resistência a esse medicamento (62).

### **1.9 Doenças autoimunes**

As doenças autoimunes (DAIs) são caracterizadas por um mau funcionamento do sistema imunológico, no qual induz o corpo a atacar por engano as próprias células saudáveis. Os seres vivos passaram por vários processos moleculares e bioquímicos de alta complexidade para equilibrar a imunidade efetiva com a tolerância aos autoantígenos. De maneira simplista, as funções do sistema imunológico podem ser descritas da seguinte forma: 1) Identificar e respeitar o “próprio”, tendo a capacidade de reconhecer as células, organelas e estruturas, hormônios, dentre outros, sem provocar uma

resposta imune contra eles. 2) Reconhecer o “não próprio”, sendo capaz de destruí-lo e depurá-lo, como por exemplo, vírus, bactérias, toxinas e proteínas estranhas. 3) Reconhecer o “próprio” que se apresenta modificado e combatê-lo, como, células tumorais, células infectadas por bactérias, vírus ou parasitas, e células com mutações ou expressão anormal de antígenos (63).

Contudo, condições que apresentam uma quebra da intolerância imunológica estão relacionadas com o surgimento de DAIs, que são caracterizadas por uma resposta imunológica exacerbada que ocasiona danos e disfunções de órgãos e tecidos específicos ou múltiplos. Observa-se uma falha do sistema imunológico que começa atacar o que é “próprio”, levando a inflamação, danos e disfunções. Acredita-se que sua etiologia é multifatorial resultante da interação entre genética, epigenética, hormônios, fatores ambientais e estilo de vida, no entanto, essas causas ainda precisam ser totalmente compreendidas. A exemplo de DAIs pode-se citar, psoríase, pênfigo e artrite reumatóide (64).

No ano de 1901 um imunologista chamado Paul Erlich, inferiu as primeiras descrições sobre DAIs, ele começou a apresentar teorias da capacidade do sistema imunológico reconhecer o “próprio” do “não próprio”, imaginava que a tolerância do organismo era um mecanismo regulatório para prevenir a autoimunidade que em condições anormais não é mantida sob controle. No tempo a comunidade médica não aceitava essa hipótese, pois acreditavam que era impossível acontecer esse fenômeno. Porém, com o passar do tempo associou-se várias doenças misteriosas à autoimunidade (63).

As DAIs podem ser categorizadas de acordo com a resposta imune responsável pelo início da doença, podendo ser uma resposta humoral a partir de linfócitos B com a produção de autoanticorpos ou celular com a liberação de linfócitos T autorreativos (65).

Um processo que possibilita uma resposta controlada a autoantígenos é a tolerância imunológica. O mecanismo que faz parte desse processo é a deleção clonal que funciona como uma triagem no timo para assegurar que

as células T não ataquem células próprias e sejam capazes de reconhecer microrganismos estranhos ao corpo (66). Além do mais, durante o processo de tolerância, as células Treg são de suma importância, pois são caracterizadas por funções supressoras, elas são capazes de anular células T efetoras no aparecimento de antígenos normais ou autoantígenos. Deste modo, o desenvolvimento de DAIs está associado ao desaparecimento ou deficiência dessas células. Portanto, as células Treg são importantes na prevenção e controle do processo de patologias autoimunes (67).

Outro mecanismo de grande importância na manutenção da tolerância e no controle das populações linfocitárias é a apoptose, que é um processo programado e controlado de morte celular. Falhas nos processos de apoptose ou na remoção de células mortas podem apresentar como consequência o desenvolvimento de DAIs e linfomas. Células apoptóticas precisam ser removidas rapidamente por macrófagos e CD para evitar a exposição persistente de autoantígenos. Uma doença humana rara conhecida como síndrome linfoproliferativa autoimune (ALPS), observa-se a relevância da apoptose no equilíbrio das populações de células imunes como os linfócitos. Pacientes acometidos por essa enfermidade há mutações em genes responsáveis pela codificação de proteínas da via FAS da apoptose, o que resulta em um acúmulo de células que deveriam naturalmente ser eliminadas, levando a linfadenomegalia e linfócitos T autorreativos (65).

Alguns hormônios podem apresentar efeitos que modulam o sistema imunológico, influenciando desta forma na resposta inflamatória do organismo. Hormônios, como por exemplo, progesterona pode apresentar efeitos anti-inflamatórios, e a prolactina pode apresentar efeitos pró-inflamatórios. É possível que a perda de propriedades anti-inflamatórias fisiológicas e um ambiente pró-inflamatório possa interromper o processo de tolerância imunológica (68). A progesterona, favorece a diferenciação de Treg e exerce um efeito inibitório nas células NK (Natural Killer) (69) e a prolactina regula o desenvolvimento de células T CD4+, aumenta a síntese de anticorpos e estimula a produção de citocinas pró-inflamatórias (70).

Os agentes infecciosos são os fatores ambientais mais estudados. Acredita-se que o mimetismo molecular, fenômeno que as moléculas de um organismo ficam muito parecidas estruturalmente com moléculas de outro organismo, resultam em interações específicas no corpo, sendo capazes de provocar uma resposta autoimune. Também é válido incluir o conceito de disseminação de epítomos, que se apresenta como mudanças do epítomo primário para outros epítomos. Essa mudança começa com o mimetismo inicial, seguido pelo processamento de proteínas e apresentação de antígeno, levando a respostas direcionadas a neoepítomos (71).

As DAIs não têm cura, porém, é ofertado um tratamento a fim de diminuir e controlar os sintomas derivados da doença e proporcionar uma melhor qualidade de vida ao paciente. Deste modo, inúmeros imunossuppressores e imunobiológicos têm sido utilizados de forma contínua para bloquear ou regular a resposta imunológica indesejada (72).

### **1.10 Psoríase**

A psoríase é uma condição crônica, inflamatória e imunomediada que afeta a pele e as articulações, apresentando uma carga física e psicológica que reduz a qualidade de vida dos pacientes. Essa doença acomete cerca de 2% a 3% da população mundial. Vários genes e fatores ambientais, como por exemplo, infecções e estresse psicológico podem ser gatilhos para seu aparecimento (73, 74). Um dos genes mais importantes, no qual é atribuído até 50% dos herdabilidade da doença, é o HLA-C que contém um alelo específico HLA-Cw\*06, localizado no braço curto do cromossomo 6 humano (74).

A psoríase é uma doença que apresenta diversas formas clínicas. A psoríase vulgar é o tipo mais comum, conhecida como psoríase em placas. São caracterizadas pela presença de placas pruriginosas, eritematosas e bem demarcadas, cobertas por escamas prateadas, sendo que os locais mais comuns são os braços e pernas, o tronco, e o couro cabeludo (75); A psoríase inversa, também nomeada de psoríase flexural. Essa forma afeta principalmente entre os dedos das mãos e pés, axila e virilha e apresenta

placas e manchas eritematosas levemente erosivas (76); A psoríase gutata que afeta normalmente crianças e adolescentes, apresenta pequenas lesões vermelhas e escamosas na pele (77); A psoríase pustulosa que apresenta como característica múltiplas pústulas. Essa é dividida em dois tipos, psoríase pustulosa palmoplantar e acrodermatite contínua de Hallopeau, ambos acometendo mãos e pés. A primeira afeta as palmas das mãos e plantas dos pés e a segunda que atinge os dedos das mãos e pés e as unhas (78). É válido ressaltar que a psoríase eritrodérmica é uma condição que pode se desenvolver em qualquer forma clínica da doença e é caracterizada por manchas vermelhas e inflamadas cobrindo 90% do corpo (76).

A psoríase abrange uma série de mecanismos que incluem a inflamação, apresentação de antígenos e sinalização celular. Uma das principais características da doença é a inflamação prolongada que leva à proliferação descontrolada de queratinócitos, e um desequilíbrio no desenvolvimento das células (73). Leva-se em consideração que a formação de placas psoriáticas se dá pela interação dos queratinócitos com muitos tipos de células diferentes, como, células imunes inatas e adaptativas envolvendo a camada dérmica da pele. A liberação de células imunes do organismo como os linfócitos T liberam citocinas que leva os queratinócitos se multiplicarem mais do que o esperado, tendo um acúmulo anormal de células da pele. Essas células se acumulam antes de se amadurecer completamente, resultando na formação de escamas (73, 76).

As CD apresentam um papel importante no processo inflamatório da doença, porém, mais estudos sobre essas células precisam ser realizados. É proposto que os queratinócitos secretam peptídeos antimicrobianos (AMPs) em resposta à lesão. Entre os AMPs associados à psoríase, as proteínas LL37 estão sendo uma das mais analisadas. Essas proteínas são liberadas por queratinócitos danificados. O LL37 leva a estimulação do receptor TLR 9 nas células dendríticas plasmocitóides (CDp). A ativação do CDp é relevante para começar o desenvolvimento da placa psoriásica e é caracterizada pela produção de IFN- $\alpha$ . A sinalização desta citocina leva à maturação das CD

que liberam TNF- $\alpha$ , IL-23 e IL-12, sendo que as duas últimas levam à diferenciação e proliferação de células Th17 e Th1 respectivamente. As citocinas estimuladas pelas células Th17, tais como, IL-17 e IL-22 provocam a proliferação de queratinócitos. Sendo assim, o processo da psoríase envolve o acúmulo de células imaturas e uma resposta inflamatória (76).

### **1.11 Pênfigo**

O pênfigo se refere a um grupo de DAIs que afetam a pele e/ou mucosas, caracterizadas pela formação de bolhas cheias de fluidos que podem se romper facilmente e levar a erosões. O pênfigo pode ser classificado em duas principais formas, sendo elas, pênfigo vulgar (PV) e pênfigo foliáceo (PF), ambos causados por uma resposta humoral de autoanticorpos IgG direcionados contra as desmogleínas (79, 80). A gravidade da doença está diretamente relacionada a infecções secundárias que podem levar à sepse. Antigamente a doença era considerada fatal dois anos após o diagnóstico (81).

As desmogleínas são proteínas que fazem parte dos desmossomos, estruturas de adesão celular encontradas nos queratinócitos que atuam no papel principal da integridade celular, facilitando a adesão célula-célula. A desmogleína 1 é expressa em toda a epiderme, porém, mais fortemente nas camadas superficiais, já a desmogleína 3 é expressa abundantemente nas camadas de células basais e parabasais. Nas membranas mucosas há a expressão de ambas as desmogleínas, sendo que a taxa de desmogleína 1 mais baixa que a da desmogleína 3. O aparecimento de bolhas na pele ou mucosa deriva de um processo denominado acantólise que varia conforme o tipo de desmogleína alvo dos autoanticorpos (80). Além do mais, as CDs podem apresentar antígenos de desmogleína resultando na ativação de células T CD4+ e CD8+ autorreativas (79).

No PV há uma subclassificação em três tipos: I) mucosa dominante com formação de bolhas nas camadas profundas da mucosa oral por conta de autoanticorpos IgG anti-desmogleína 3; II) mucocutâneo caracterizado por bolhas nas camadas profundas da mucosa oral devido a autoanticorpos

IgG anti-desmogleína 3 e na epiderme de acordo com os autoanticorpos IgG anti-desmogleína 1; III) cutâneo definida com bolhas nas camadas profundas da epiderme devido à autoanticorpos anti-desmogleína 1 e 3 (80) . É válido destacar que o paciente pode apresentar sintomas como rouquidão, dificuldade para engolir, irritação vaginal e dor durante as relações sexuais (79). No PF não tem o envolvimento da mucosa, e é caracterizado por formação de bolhas mais superficiais na camada da epiderme e este se deve ao fato de autoanticorpos IgG anti-desmogleína 1 (80) e o paciente tem envolvimento cutâneo principalmente na face e couro cabeludo (79).

## **2. JUSTIFICATIVA**

Na hanseníase a alteração da resposta imune está associada com o desenvolvimento das formas graves. Sendo assim, percebe-se, a necessidade de estudos e rastreio dessas doenças em pacientes que apresentam condições autoimunes, pois com o uso de medicamentos imunossupressores e imunobiológicos apresentam um comprometimento da imunidade, o que pode levar ao agravamento em pessoas já infectadas. Na literatura há falta de levantamento de dados epidemiológicos de pessoas com condições autoimunes acometidas por essa doença infecciosa. Além do mais, o teste rápido pode auxiliar em uma detecção precoce pouco invasiva e prevenção de complicações. Deste modo, se apresenta como uma boa ferramenta a ser analisada para a rotina clínica dos pacientes com doenças autoimunes.

### **3. OBJETIVOS**

Avaliar a frequência de hanseníase subclínica ou assintomática em pacientes com doença autoimune que realizam o uso de imunossupressores e imunobiológicos e avaliar a eficácia do kit Bioclin Fast ML Flow para realizar essa detecção.

## **4. MATERIAIS E MÉTODOS**

### **Local do estudo**

O estudo foi realizado com amostras colhidas de pacientes que recebem atendimento no ambulatório de dermatologia do Hospital Universitário de Brasília (HUB). As amostras foram processadas no Laboratório de Dermatologicologia da Faculdade de Medicina da Universidade de Brasília (FM-UnB).

### **População estudada**

O estudo contou com pacientes com quadro de doenças autoimunes, como psoríase e pênfigo, que realizam terapia de manutenção com drogas imunossupressoras e imunobiológicas (adalimumabe, azatioprina, etanercept, guselcumabe, infliximabe, metotrexato, micofenolato, risanquizumabe, rituximabe, secuquimumabe e ustequimumabe).

### **Critérios éticos**

O presente estudo atendeu a todos os critérios éticos da Resolução 466 de 2012, do Conselho Nacional de Saúde, bem como o respeito aos direitos humanos. Previamente o estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do HUB com o parecer: 5.898.320.

### **Critérios de inclusão**

- Assinar o termo de consentimento livre e esclarecido;
- Apresentar doença autoimune;
- Realizar terapias com imunossupressores e imunobiológicos;
- Idade igual ou superior a 18 anos.

### **Critérios de exclusão**

- Gestantes ou lactantes;
- Pacientes com sinais clínicos de hanseníase;
- Apresentar soropositividade ao HIV.

### **Dados clínicos**

Os dados clínicos foram extraídos a partir dos prontuários dos pacientes.

### **Coleta de sangue para obtenção do soro**

O sangue foi coletado em vacutainer com gel ativador de coágulo para separação do soro. O tubo foi centrifugado a 4500 RPM por 10 min. O soro obtido foi transferido para um tubo eppendorf e congelado a -80°C.

### **Teste rápido**

Para o teste rápido foi usado o kit Bioclin Fast ML Flow Hanseníase, que tem como princípio um ensaio imunocromatográfico para determinação qualitativa de anticorpos IGM anti-*M. leprae*. Este teste foi realizado utilizando 10 µL de soro, sendo importante ressaltar que a amostra deve estar em temperatura ambiente. Os 10 µL foram colocados no pocinho do cassete previamente identificado em uma superfície limpa e nivelada. Logo após foi aplicado 2 gotas (cerca de 70 µL) do reagente no poço da amostra. Aguardou-se a formação das linhas e esperou 17 min para leitura dos testes de acordo com as normas do fabricante.

## 5. RESULTADOS

Os dados epidemiológicos dos 44 pacientes que apresentam doenças autoimunes em tratamento com medicamentos imunossupressores e imunobiológicos, estão demonstrados na tabela 1. Os pacientes apresentaram uma idade média de  $52 \pm 13,7$  anos. Em relação a variável cor de pele, a maioria era pardo, representando 50% da amostra. Enquanto que 25% e 23% eram brancos e pretos, respectivamente. Quanto ao gênero, o sexo feminino foi predominante, com 59%. No que diz respeito às variáveis tabagismo e etilismo, notou-se que 82% não praticavam o uso de tabaco e 86% não realizavam o consumo de álcool. A doença autoimune predominante foi a psoríase, com 82%, quando comparado ao pênfigo, com 18%. Dentre os 11 medicamentos de uso contínuo para as referidas doenças autoimunes, adalimumabe (23%) e secuquimumabe (20%) foram os mais utilizados.

**Tabela 1.** Análise de dados epidemiológicos dos pacientes com doença autoimune em tratamento com drogas imunossupressoras e imunobiológicas.

<b>Dados</b>	<b>Variável</b>	<b>Nº de pacientes</b>	<b>Porcentagem (%)</b>
Cor de pele	Branco	11	25
	Pardo	22	50
	Preto	10	23
	Não informado	1	2
Gênero	Masculino	18	41
	Feminino	26	59
Tabagismo	Sim	8	18
	Não	36	82
Etilismo	Sim	6	14
	Não	38	86
Doença	Psoríase	36	82
	Pênfigo	8	18
	Adalimumabe	10	23
	Azatioprina	1	2
	Etanercept	4	9
	Guselcumabe	1	2
	Infliximabe	2	5
	Metotrexato	4	9
	Micofenolato	4	9
	Risanquizumabe	3	7
	Rituximabe	3	7
	Secuquinumabe	9	20
	Ustequinumabe	3	7

Quando avaliamos os dados epidemiológicos dos pacientes positivos para o teste ML Flow Hanseníase (Tabela 2), pode-se observar que dos 44

pacientes que apresentavam doença autoimune em terapia com drogas imunossupressoras e imunobiológicas, apenas 2 apresentaram resultado positivo. Ambos eram do sexo masculino, sem histórico de tabagismo e etilismo. Esses pacientes apresentavam a psoríase como doença autoimune e realizavam o uso dos medicamentos adalimumabe e secuquimumabe, que eram as drogas mais utilizadas dentre todos os pacientes com doença autoimune (Tabela 1).

**Tabela 2.** Análise de dados epidemiológicos dos pacientes positivos para o teste ML Flow Hanseníase.

<b>Dados</b>	<b>Variável</b>	<b>Nº de pacientes</b>
Cor de pele	Branco	1
	Pardo	1
Gênero	Masculino	2
	Feminino	0
Tabagismo	Sim	0
	Não	2
Etilismo	Sim	0
	Não	2
Doença	Psoríase	2
	Pênfigo	0
Medicamento	Adalimumabe	1
	Secuquimumabe	1

## 6. DISCUSSÃO

O uso de medicamentos imunossupressores é essencial para pacientes com doenças autoimunes. Porém, em regiões endêmicas para doenças infecciosas, o uso prolongado desse tipo de medicação torna os pacientes suscetíveis a doenças transmissíveis. Esse estudo permitiu avaliar a frequência de hanseníase assintomática em pacientes com doenças autoimunes em uso de drogas imunossupressoras e imunobiológicas.

Nesse estudo, a doença autoimune predominante foi a psoríase. A idade média dos pacientes foi de  $52 \pm 13,7$  anos de idade. O estudo de Loo et al. (2024) (82) relatou que a idade média dos pacientes com psoríase foi de  $53 \pm 18,85$  anos, o que corrobora com os resultados desse estudo. Além do mais, na pesquisa de Parisi et al. (2020) (83) observou-se que incidência de psoríase foi mais frequente em mulheres com pico de idade entre os 18-29 e 50-59 anos, enquanto nos homens ocorreu mais frequentemente por volta dos 30-39, 60-69 e 70-79 anos. Ademais, neste mesmo estudo observou-se que o Brasil estava entre os países com o maior número de populações adultas afetadas pela psoríase. O diagnóstico de psoríase em relação ao aumento da idade pode ser explicado pelo fato do envelhecimento estar associado a alterações no sistema imunológico e aumentos de comorbidades relacionados a idade.

Em relação aos dados cor de pele, a maioria era pardo (50%), o que corrobora com o estudo de Rolim et al. (2022) (84), no qual 52% da amostra de pacientes acometidos por doenças autoimunes eram pardos. No entanto, no estudo de Silveira e colaboradores (2017) (85) observou que a maioria dos pacientes acometidos por psoríase eram brancos. Essa variação de cor de pele nos estudos pode ser justificado pela diferença dos fototipos regionais e pela presença de uma grande miscigenação no Brasil.

Nesse estudo teve uma predominância do sexo feminino acometido por doença autoimune, entretanto no estudo de Tsai

(2011) (86) apresentou domínio do sexo masculino sendo 31.923 homens e 19.877 mulheres afetados por psoríase. Em contraste com esse estudo, a pesquisa tinha um N amostral muito maior. Já no estudo de Egeberg et al. (2016) (87) a maioria dos pacientes acometidos por psoríase eram do sexo feminino, contando com 38.997 mulheres e 36.212 homens, o que corrobora com este estudo.

Nessa pesquisa, dois pacientes com psoríase apresentaram resultado positivo para o teste ML Flow Hanseníase e realizavam o consumo dos medicamentos adalimumabe e secuquinumabe, sendo que estes dois eram do sexo masculino. Até o presente momento, buscando pesquisas sobre doenças autoimunes e hanseníase, há poucos trabalhos que correlacionam psoríase ou pênfigo com os bacilos (Thawani e Goel, 2012) (88). Kumar et al. (1992) (89) analisou 145.661 casos de hanseníase. Destes, 20 pacientes apresentavam psoríase e hanseníase, perfazendo uma razão de 1:7.283. No entanto, nessa pesquisa a frequência observada foi de 1:22 pacientes acometidos por psoríase, indicando que o tratamento imunossupressor aumentou significativamente a frequência. Sheikh e Hill (2020) (90), relatou um caso raro de coexistência de hanseníase VV e psoríase. Entretanto, em sua pesquisa os autores afirmam que a hanseníase e psoríase raramente se desenvolvem no mesmo paciente, pois a psoríase é caracterizada por uma polarização imune Th1 que pode evolutivamente manter o *M. leprae* sob controle. No entanto, o uso de imunossupressores pode tornar os pacientes com doença autoimune mais suscetíveis a hanseníase. Deste modo, é importante realizar o rastreio da hanseníase nos pacientes com doenças autoimunes em uso de imunossupressores. O diagnóstico da hanseníase é essencialmente clínico, o que invariavelmente leva a problemas de erros de diagnóstico. Os exames laboratoriais mais comumente utilizados são o raspado intradérmico para coleta de linfa e a biópsia de pele (com lesão ou com ausência de sensibilidade). Ambos exames são invasivos e demandam treinamento técnico

adequado para a sua realização. Atualmente, o teste rápido de identificação de hanseníase está sendo implantado, utilizando a detecção pelo sangue, o que torna o diagnóstico menos invasivo e de mais fácil realização. Esse teste possibilita a detecção de casos assintomáticos e subclínicos (91, 92). Corroborando com os resultados dessa pesquisa, o estudo de Liu et al. (2018) (93) observou uma proporção maior de homens detectados com hanseníase quando comparado com as mulheres. Ademais, de acordo com o Ministério da Saúde (2023) (4), entre os períodos de 2017-2021 a hanseníase acometeu mais pacientes do sexo masculino correspondendo a 55,7% dos casos. Esse fato pode ser explicado pois as mulheres apresentam uma probabilidade maior de buscar atendimento médico e atenção à saúde em comparação com os homens, o que leva a um diagnóstico precoce e um tratamento mais rápido.

Foi possível observar que nesse estudo a maioria dos pacientes não realizavam o consumo de tabaco (82%) e de álcool (86%), incluindo os dois pacientes que deram positivos para o teste ML Flow Hanseníase. No estudo de Wei et al. (2022) (94), relatou que o tabagismo é considerado uma causa importante no aumento do risco de psoríase. No entanto, o álcool não apresentou nenhuma associação com as chances de desenvolver a doença. A nicotina, uma substância presente no tabaco tem o potencial de aumentar a secreção de várias citocinas, tais como IL-2, IL-12 e o TNF, desempenhando um papel significativo no desenvolvimento da psoríase (95). Na pesquisa de Ribeiro et al. (2019) (96) analisou 38 pacientes com hanseníase, e foi observado que a maioria dos pacientes não tinha histórico de tabagismo (62,5%) e etilismo (96,9%).

É válido ressaltar que as drogas adalimumabe e secuquinumabe foram os medicamentos mais utilizados entre os pacientes com doença autoimune, correspondendo a 23% e 20%

respectivamente. De acordo com o estudo de Gottlieb et al. (2021) (97), pacientes portadores de psoríase realizavam o uso contínuo de adalimumabe e secuquinumabe, o estudo relata que esses medicamentos são amplamente envolvidos em diversas doenças autoimunes, ficando deste modo de acordo com esse estudo. A pesquisa de Sbidian et al. (2022) (98) também relata o uso desses medicamentos em pacientes com psoríase. Essas drogas são consideradas imunossupressores, o adalimumabe age inibindo a ação do TNF- $\alpha$ , e o secuquinumabe atua inibindo a ação da IL-17A, ambos ajudando a reduzir a resposta inflamatória do corpo (98).

Nesse estudo há várias limitações que podem ser levadas em consideração, incluindo, um pequeno número amostral, que pode ser justificado pelo difícil acesso a população estudada. Não tivemos acesso aos detalhes socioeconômicos, como por exemplo, o nível de escolaridade, renda, estado civil e a profissão, o que poderia influenciar no comportamento de procura de cuidados de saúde. Os pacientes não foram acompanhados a longo prazo, só foi realizada uma coleta. Possivelmente, coletas sucessivas poderiam aumentar a chance de encontrar mais pacientes positivos para hanseníase, pois como se trata de pacientes com doença autoimunes que realizam o uso de imunossupressores e imunobiológicos, os pacientes podem apresentar alteração do sistema imunológico de curto a longo prazo.

## **7. CONCLUSÃO**

Em conclusão, os achados deste estudo evidenciam que o teste ML Flow Hanseníase é um teste rápido, menos invasivo, de fácil realização em campo, que demonstra ser uma ferramenta útil para o rastreio da doença na população de pacientes com doenças autoimunes e auxilia na tomada de decisões terapêuticas, especialmente em áreas de difícil acesso aos serviços de saúde.

Em vista disso, sugere-se que a realização do rastreio de hanseníase em pacientes com doenças autoimunes que realizam o uso de imunossupressores e imunobiológicos é importante.

## 8. REFERÊNCIAS

1. Walker SL, Lockwood DN. Leprosy. *Clin Dermatol*. 2007; 25(2):165-72.
2. White C, Franco-Paredes C. Leprosy in the 21st Century. *Clin Microbiol Rev*. janeiro de 2015;28(1):80–94.
3. Organização Mundial da Saúde (OMS). Global leprosy (Hansen disease) update, 2021: moving towards interruption of transmission. *Weekly Epidemiological Record*. 2022 9 set n. 36, p. 429-450.
4. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Boletim Epidemiológico Hanseníase. 2023.
5. Brasil. Ministério da Saúde. Subsecretaria de Vigilância à Saúde, Secretaria de Saúde do Distrito Federal. Informativo Epidemiológico Hanseníase. 2018.
6. Brasil. Ministério da Saúde. Subsecretaria de Vigilância à Saúde, Secretaria de Saúde do Distrito Federal. Informativo Epidemiológico Hanseníase. 2022.
7. Jopling WH, Mcdougall AC, Bakos L. Manual de hanseníase. 4. ed. Rio de Janeiro: Atheneu; 1991.
8. Brasil. Ministério da Saúde. Controle da hanseníase: uma proposta de integração ensino-serviço. Rio de Janeiro: DNDS/Nutes. 1989.
9. de Leprologia ARM. Serviço Nacional de Lepra. Rio de Janeiro: Departamento Nacional de Saúde, 1960.
10. Opromolla DVA. Noções de hansenologia. Bauru: Centro de Estudos Dr. Reynaldo Quagliato; 2000.
11. Bíblia Sagrada. 82. ed. São Paulo: Editora Ave Maria, 1992.
12. Opromolla DVA. Noções de hansenologia Bauru: Centro de Estudos Dr. Reynaldo Quagliato, 2000.
13. Yamanouchi AA, Caron CR, Shiwaku DT, Soares FB, Nicolodelli MA, Adur RC et al. Hanseníase e sociedade: um

- problema sempre atual. *An Bras Dermatol.* 1993;68(6):396-404.
14. Eidt LM. Breve história da hanseníase: sua expansão do mundo para as Américas, o Brasil e o Rio Grande do Sul e sua trajetória na saúde pública brasileira. *Saúde E Soc.* 2004;13(2):76–88.
  15. Monteiro YN. Prophylaxis and exclusion: compulsory isolation of Hansen's disease patients in São Paulo. *História Ciênc Saúde-Manguinhos.* 2003;10:95–121.
  16. Oliveira SVS, Moura AD, Rodrigues A d, Rouberte ES, Lima GG, Rodrigues CN. Estigma social em indivíduos com sequelas da hanseníase. *Rev Tendências Enferm Prof.* 2016;8(3):1936–42.
  17. Hansen GA. On the etiology of leprosy. *Br Foreign Medico-Chir Rev.* 1875;55(110):459.
  18. Gomes ACB. O processo de Armauer Hansen. *J Cons Reg Med Rio Gd Sul.* 2000;13.
  19. Macieira S. Aspectos microbiológicos do *Mycobacterium leprae*. *Bibl Virtual Saúde Em Hansen BVS-Hansen Digit P.* 2000;13–7.
  20. Maymone MB, Laughter M, Venkatesh S, Dacso MM, Rao PN, Stryjewska BM, et al. Leprosy: Clinical aspects and diagnostic techniques. *J Am Acad Dermatol.* 2020;83(1):1–14.
  21. Souza CS. Hanseníase: formas clínicas e diagnóstico diferencial. *Med Ribeirão Preto.* 1997;30(3):325–34.
  22. Ridley DS, Jopling WH. Classification of leprosy according to immunity. A five group system. *Int J Lepr Other Mycobact Dis.* 1966; 34(3):255-273.
  23. Araújo MG. Hanseníase no brasil. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2003;36:373–82.
  24. Talhari C, Talhari S, Penna GO. Clinical aspects of leprosy. *Clin Dermatol.* 2015;33(1):26–37

25. Penna GO, Bühner-Sékula S, Kerr LRS, Stefani MM de A, Rodrigues LC, de Araújo MG, et al. Uniform multidrug therapy for leprosy patients in Brazil (U-MDT/CT-BR): Results of an open label, randomized and controlled clinical trial, among multibacillary patients. *PLoS Negl Trop Dis.* 2017;11(7):e0005725.
26. Rodrigues LC, Lockwood DN. Leprosy now: epidemiology, progress, challenges, and research gaps. *Lancet Infect Dis.* 2011;11(6):464–70.
27. Eichelmann K, González SG, Salas-Alanis JC, Ocampo-Candiani J. Leprosy. An update: definition, pathogenesis, classification, diagnosis, and treatment. *Actas Dermo-Sifiliográficas Engl Ed.* 2013;104(7):554–63
28. Sugawara-Mikami M, Tanigawa K, Kawashima A, Kiriya M, Nakamura Y, Fujiwara Y, et al. Pathogenicity and virulence of *Mycobacterium leprae*. *Virulence.* 31 de dezembro de 2022;13(1):1985–2011
29. Froes Junior LAR, Sotto MN, Trindade MAB. Leprosy: clinical and immunopathological characteristics. *An Bras Dermatol.* 2022;97:338–47.
30. Bochud PY, Hawn TR, Siddiqui MR, Saunderson P, Britton S, Abraham I, et al. Toll-like receptor 2 (TLR2) polymorphisms are associated with reversal reaction in leprosy. *J Infect Dis.* 2008;197(2):253–61.
31. Oliveira RB, Ochoa MT, Sieling PA, Rea TH, Rambukkana A, Sarno EN, et al. Expression of Toll-Like Receptor 2 on Human Schwann Cells: a Mechanism of Nerve Damage in Leprosy. *Infect Immun.* março de 2003;71(3):1427–33.
32. Pinheiro RO, Schmitz V, Silva BJ de A, Dias AA, De Souza BJ, de Mattos Barbosa MG, et al. Innate immune responses in leprosy. *Front Immunol.* 2018;9:518

33. Masaki T, Qu J, Cholewa-Waclaw J, Burr K, Raaum R, Rambukkana A. Reprogramming adult Schwann cells to stem cell-like cells by leprosy bacilli promotes dissemination of infection. *Cell*. 2013;152(1):51–67.
34. Andrade PR, Jardim MR, da Silva ACC, Manhaes PS, Antunes SLG, Vital R, et al. Inflammatory cytokines are involved in focal demyelination in leprosy neuritis. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2016;75(3):272–83.
35. Schlesinger LS, Horwitz MA. Phenolic Glycolipid-1 of *Mycobacterium leprae* Binds Complement Component C3 in Serum and Mediates Phagocytosis by Human Monocytes. *J Exp Med*. 1991;174(5): 1031–1038.
36. Spencer JS, Brennan PJ. The role of *Mycobacterium leprae* phenolic glycolipid I (PGL-I) in serodiagnosis and in the pathogenesis of leprosy. *Lepr Rev*. 2011;82(4):344–57.
37. Madigan CA, Cambier CJ, Kelly-Scumpia KM, Scumpia PO, Cheng TY, Zailaa J, et al. A macrophage response to *Mycobacterium leprae* phenolic glycolipid initiates nerve damage in leprosy. *Cell*. 2017;170(5):973–85.
38. Mi Z, Liu H, Zhang F. Advances in the immunology and genetics of leprosy. *Front Immunol*. 2020;11:567
39. Constant SL, Bottomly K. Indução de respostas de células T CD4+ Th1 e Th2: as abordagens alternativas . *Annu Rev Immunol*. 1997. 15(1):297–322.
40. Goulart IMB, Penna GO, Cunha G. Imunopatologia da hanseníase: a complexidade dos mecanismos da resposta imune do hospedeiro ao *Mycobacterium leprae*. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2002;35(4):363–75
41. Kasahara T, Hooks JJ, Dougherty SF, Oppenheim JJ. Interleukin 2-mediated immune interferon (IFN-gamma) production by human T cells and T cell subsets. *J Immunol Baltim Md 1950*. 1983;130(4):1784–9

42. Silva CL, Foss NT. Tumor necrosis factor in leprosy patients. *J Infect Dis.* 1989;159(4):787–90.
43. Sieling PA, Wang XH, Gately MK, Oliveros JL, McHugh T, Barnes PF, et al. IL-12 regulates T helper type 1 cytokine responses in human infectious disease. *J Immunol Baltim Md* 1950. 1994;153(8):3639–47.
44. Salgame P, Abrams JS, Clayberger C, Goldstein H, Convit J, Modlin RL, et al. Differing Lymphokine Profiles of Functional Subsets of Human CD4 and CD8 T Cell Clones. *Science.* 11 de outubro de 1991;254(5029):279–82.
45. Asseman C, Powrie F. Interleukin 10 is a growth factor for a population of regulatory T cells. *Gut.* 1998;42(2):157–8.
46. Figueiredo F, Foss NT, Goulart IMB, Coimbra TM. Detection of transforming growth factor- $\beta$ 1 in dermal lesions of different clinical forms of leprosy. *Pathol Int.* 1996;46:213.
47. Sadhu S, Mitra DK. Emerging concepts of adaptive immunity in leprosy. *Front Immunol.* 2018;9:604.
48. Belkaid Y, Rouse BT. Natural regulatory T cells in infectious disease. *Nat Immunol.* 2005;6(4):353–60.
49. Garra A, Vieira PL, Vieira P, Goldfeld AE. IL-10–producing and naturally occurring CD4+ Tregs: limiting collateral damage. *J Clin Invest.* 2004;114(10):1372–8.
50. Kumar S, Naqvi RA, Ali R, Rani R, Khanna N, Rao DN. CD4+ CD25+ T regs with acetylated FoxP3 are associated with immune suppression in human leprosy. *Mol Immunol.* 2013;56(4):513–20.
51. Sadhu S, Khaitan BK, Joshi B, Sengupta U, Nautiyal AK, Mitra DK. Reciprocity between regulatory T cells and Th17 cells: relevance to polarized immunity in leprosy. *PLoS Negl Trop Dis.* 2016;10(1):e0004338

52. Martín AP, Escudero JB, Rodríguez HB, Martín DD. Funciones de los linfocitos B. *Med-Programa Form Médica Contin Acreditado*. 2013;11(28):1752–9.
53. Souza V. *Imunologia da Hanseníase*. Hansen Avanços E Desafios Brasília DF Núcleo Estud Em Educ E Promoção Saúde–NESPROMUnB. 2014;105–18.
54. Maymone MB, Venkatesh S, Laughter M, Abdat R, Hugh J, Dacso MM, et al. Leprosy: Treatment and management of complications. *J Am Acad Dermatol*. 2020;83(1):17–30.
55. Fonseca AB de L, Simon M do V, Cazzaniga RA, de Moura TR, de Almeida RP, Duthie MS, et al. The influence of innate and adaptative immune responses on the differential clinical outcomes of leprosy. *Infect Dis Poverty*. 6 de fevereiro de 2017;6(1):5.
56. Andrade PR, Pinheiro RO, Sales AM, Illarramendi X, De Mattos Barbosa MG, Moraes MO, et al. Type 1 reaction in leprosy: a model for a better understanding of tissue immunity under an immunopathological condition. *Expert Rev Clin Immunol*. 4 de março de 2015;11(3):391–407.
57. Bhat RM, Vaidya TP. What is new in the pathogenesis and management of erythema nodosum leprosum. *Indian Dermatol Online J*. 2020;11(4):482.
58. Organização Mundial da Saúde. *Diretrizes para diagnóstico, tratamento e prevenção da hanseníase*. Nova Delhi: Organização Mundial da Saúde. Escritório Regional para o Sudeste Asiático; 2018.
59. Bennett BH, Parker DL, Robson M. Leprosy: steps along the journey of eradication. *Public Health Rep*. 2008;123(2):198–205.
60. Seydel JK, Richter M, Wempe E. Mechanism of action of the folate blocker diaminodiphenylsulfone (dapson, DDS) studied in *E. coli* cell-free enzyme extracts in comparison to

- sulfonamides (SA). *Int J Lepr Other Mycobact Dis.* 1980;48(1):18–29.
61. Vedithi SC, Malhotra S, Das M, et al. Structural implications of mutations conferring rifampin resistance in *Mycobacterium leprae*. *Sci Rep.* 2018;8(1):5016.
62. Kar HK, Bhatia VN, Harikrishnan S. Hanseníase combinada resistente à clofazimina e à dapsona. Um relato de caso . *Int J Lepr Outro Mycobact Dis .* 1986; 54(3):389–391
63. Coronel-Restrepo N, Posso-Osorio I, Naranjo-Escobar J, Tobón GJ. Autoimmune diseases and their relation with immunological, neurological and endocrinological axes. *Autoimmun Rev.* 2017;16(7):684–92.
64. Ortona E, Pierdominici M, Maselli A, Veroni C, Aloisi F, Shoenfeld Y. Sex-based differences in autoimmune diseases. *Ann Ist Super Sanita.* 2016;52(2):205–12.
65. Souza AWS de, Mesquita Júnior D, Araújo JAP, Catelan TTT, Cruvinel W de M, Andrade LEC, et al. Sistema imunitário: parte III. O delicado equilíbrio do sistema imunológico entre os pólos de tolerância e autoimunidade. *Rev Bras Reumatol.* 2010;50:665–79.
66. La Cava A. T-regulatory cells in systemic lupus erythematosus. *Lupus.* maio de 2008;17(5):421–5.
67. Afzali B, Lombardi G, Lechler RI, Lord GM. The role of T helper 17 (Th17) and regulatory T cells (Treg) in human organ transplantation and autoimmune disease. *Clin Exp Immunol.* 2007;148(1):32–46.
68. Peeva E, Zouali M. Spotlight on the role of hormonal factors in the emergence of autoreactive B-lymphocytes. *Immunol Lett.* 2005;101(2):123–43.
69. Tan IJ, Peeva E, Zandman-Goddard G. Hormonal modulation of the immune system—a spotlight on the role of progestogens. *Autoimmun Rev.* 2015;14(6):536–42.

70. Shelly S, Boaz M, Orbach H. Prolactin and autoimmunity. *Autoimmun Rev* 2012;11(6-7):A465-470
71. Wang L, Wang F, Gershwin ME. Human autoimmune diseases: a comprehensive update. *J Intern Med.* outubro de 2015;278(4):369–95.
72. Santos Ferreira J, de Mesquita HL, de Oliveira Aragão DM, de Almeida Bastos C. O sistema imunológico e a autoimunidade. *Rev Científica UBM.* 2018;40–58.
73. Grän F, Kerstan A, Serfling E, Goebeler M, Muhammad K. Focus: Skin: Current Developments in the Immunology of Psoriasis. *Yale J Biol Med.* 2020;93(1):97.
74. Samotij D, Nedoszytko B, Bartosińska J, Batycka-Baran A, Czajkowski R, Dobrucki I, et al. Pathogenesis of psoriasis in the “omic” era. Part I. Epidemiology, clinical manifestation, immunological and neuroendocrine disturbances. *Adv Dermatol Allergol Dermatol Alergol.* 2020;37(2):135–53.
75. Nestle FO, Kaplan DH, Barker J. Mechanisms of disease: psoriasis. *N Engl J Med.* 2009;361(5):496–509.
76. Rendon A, Schäkel K. Psoriasis pathogenesis and treatment. *Int J Mol Sci.* 2019;20(6):1475.
77. Ko H, Jwa S, Song M, Kim M, Kwon K. Clinical course of guttate psoriasis: Long-term follow-up study. *J Dermatol.* outubro de 2010;37(10):894–9
78. Navarini AA, Burden AD, Capon F, Mrowietz U, Puig L, Köks S, et al. European consensus statement on phenotypes of pustular psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* novembro de 2017;31(11):1792–9.
79. Malik AM, Tupchong S, Huang S, Are A, Hsu S, Motaparathi K. An updated review of pemphigus diseases. *Medicina (Mex).* 2021;57(10):1080.

80. Kasperkiewicz M, Ellebrecht CT, Takahashi H, Yamagami J, Zillikens D, Payne AS, et al. Pemphigus. *Nat Rev Dis Primer*. 2017;3(1):1–18.
81. Joly P, Horvath B, Patsatsi A, Uzun S, Bech R, Beissert S, et al. Updated S2K guidelines on the management of pemphigus vulgaris and foliaceus initiated by the european academy of dermatology and venereology (EADV). *J Eur Acad Dermatol Venereol*. setembro de 2020;34(9):1900–13.
82. Loo WY, Tee YC, Han WH, Faheem NAA, Yong SS, Kwan Z, et al. Predictive factors of psoriatic arthritis in a diverse population with psoriasis. *J Int Med Res*. janeiro de 2024;52(1):03000605231221014.
83. Parisi R, Iskandar IYK, Kontopantelis E, Augustin M, Griffiths CEM, Ashcroft DM. National, regional, and worldwide epidemiology of psoriasis: systematic analysis and modelling study. *The BMJ*. Maio de 2020;369:m1590.
84. Rolim ALK, de Sousa CM, Farias AC, Barbosa CLB, Farias M, da Silva ML, et al. Avaliação epidemiológica de doenças autoimunes diagnosticadas e tratadas no ambulatório da Policlínica Oswaldo Cruz, Município de Porto Velho, RO: Epidemiological evaluation of autoimmune diseases diagnosed and treated at the Oswaldo Cruz Polyclinic outpatient Clinic, Municipality of Porto Velho, RO. *Braz J Dev*. 2022;8(11):74474–89.
85. Silveira ME, Neto GP, Ferreira FR. Perfil epidemiológico e qualidade de vida na psoríase. *Rev Soc Bras Clínica Médica*. 2017;15(4):246–51.
86. Tsai TF, Wang TS, Hung ST, Phiona I, Tsai C, Schenkel B, et al. Epidemiology and comorbidities of psoriasis patients in a national database in Taiwan. *J Dermatol Sci*. 2011;63(1):40–6.
87. Egeberg A, Mallbris L, Warren RB, Bachelez H, Gislasen GH, Hansen PR, et al. Association between psoriasis and

- inflammatory bowel disease: a Danish nationwide cohort study. *Br J Dermatol.* 2016;175(3):487–92.
88. Thawani R, Goel A. Leprosy and psoriasis co-existence. *Indian J Med Sci.* 2012;66(9–10):241–4.
89. Kumar B, Raychaudhuri SP, Vossough S, Farber EM. The rare coexistence of leprosy and psoriasis. *Int J Dermatol.* agosto de 1992;31(8):551–4.
90. Sheikh UA, Hill C. Case Report: Leprosy and Psoriasis: A Rare Coexistence. *Am J Trop Med Hyg.* julho de 2020;103(1):206–8.
91. Brasil. Ministério da Saúde (MS). Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. Guia prático sobre a hanseníase. Brasília: Ministério da Saúde. 2017.
92. Brasil. Ministério da Saúde (MS). Relatório Conitec nº 749: Relatório de recomendação. Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas. Hanseníase. 2022.
93. Liu Y, Yu M, Ning Y, Wang H. A study on gender differences in newly detected leprosy cases in Sichuan, China, 2000–2015. *Int J Dermatol.* dezembro de 2018;57(12):1492–9.
94. Wei J, Zhu J, Xu H, Zhou D, Elder JT, Tsoi LC, et al. Alcohol consumption and smoking in relation to psoriasis: a Mendelian randomization study. *Br J Dermatol.* 2022;187(5):684–91.
95. Pezzolo E, Naldi L. The relationship between smoking, psoriasis and psoriatic arthritis. *Expert Rev Clin Immunol.* 2 de janeiro de 2019;15(1):41–8.
96. Ribeiro SLE, Pereira HLA, Boechat AL, Silva NP, Sato EI, Cunha M das GS, et al. Epidemiological, clinical and immune factors that influence the persistence of antiphospholipid antibodies in leprosy. *Adv Rheumatol.* 2019;59.
97. Gottlieb AB, Merola JF, Reich K, Behrens F, Nash P, Griffiths CEM, et al. Efficacy of secukinumab and adalimumab in patients with psoriatic arthritis and concomitant moderate-to-

severe plaque psoriasis: results from EXCEED, a randomized, double-blind head-to-head monotherapy study. *Br J Dermatol.* 2021;185(6):1124–34.

98. Sbidian E, Chaimani A, Garcia-Doval I, Doney L, Dressler C, Hua C, et al. Systemic pharmacological treatments for chronic plaque psoriasis: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev.* Maio de 2022;2022(5):CD011535.

## Anexo 1

FACULDADE DE MEDICINA DA  
UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA -  
UNB



### PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

#### DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

**Título da Pesquisa:** AVALIAÇÃO DE RISCO DE HANSENÍASE EM PACIENTES COM TUBERCULOSE LATENTE (ILTb) COM INDICAÇÃO DE MEDICAÇÕES IMUNOMODULADORAS UTILIZADAS NO TRATAMENTO DE PATOLOGIAS DERMATOLÓGICAS, GASTROENTEROLÓGICAS E REUMATOLÓGICAS

**Pesquisador:** Andréa Monteiro de Araújo

**Área Temática:**

**Versão:** 1

**CAAE:** 66963323.9.0000.5558

**Instituição Proponente:** EMPRESA BRASILEIRA DE SERVICOS HOSPITALARES - EBSERH

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

#### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 5.898.320

#### Apresentação do Projeto:

A Hanseníase é uma patologia causada por bacilos intercelulares obrigatórios: *Mycobacterium leprae* e *Mycobacterium lepromatosis*. Que promovem uma infecção granulomatosa crônica na pele e nos nervos periféricos. O Brasil ocupa atualmente o segundo lugar mundial em número de casos novos de hanseníase, considerado por esse motivo endêmico. Sabemos que as medicações imunomoduladoras (inibidores de JAK e imunobiológicos) são importantes estratégias no tratamento de doenças autoimunes e inflamatórias dermatológicas, gastroenterológicas e reumatológicas; porém, algumas classes destes medicamentos podem contribuir com o aumento de casos de Hanseníase em cerca de 30 vezes, sendo este maior do que o apresentado pela WHO em 2018 para a população geral, enquanto o incremento da tuberculose, chega a 25 vezes. O fator complicador principal na comparação entre as duas patologias é que, enquanto a Hanseníase é uma doença fundamentalmente incapacitante; a Tuberculose é a doença infecciosa com a maior mortalidade do mundo.

Outro fator complicador é o surgimento de casos multirresistentes entre os indivíduos com alguma forma de imunossupressão. O diagnóstico é dado pela avaliação clínica associada aos exames de baciloscopia (raspado intradérmico), PGL 1 IgM (antígeno pertencente à parede celular) e PCR (material genético da bactéria), podendo ser realizado no rastreio de pacientes que iniciarão o uso

**Endereço:** Universidade de Brasília, Campus Universitário Darcy Ribeiro - Faculdade de Medicina  
**Bairro:** Asa Norte **CEP:** 70.910-900  
**UF:** DF **Município:** BRASÍLIA  
**Telefone:** (61)31071-7170 **E-mail:** cepfm@unb.br

Continuação do Parecer: 5.898.320

destas medicações, assim

como na tuberculose. Deste modo, o presente estudo corrobora com a demonstração da prevalência de hanseníase nos pacientes com indicação de medicações imunomoduladoras portadores de tuberculose latente, para fornecer ferramentas a novos estudos e estimula o rastreio de rotina na prática médica.

**Objetivo da Pesquisa:**

Objetivo Primário:

O objetivo do presente estudo é demonstrar a prevalência de hanseníase nos pacientes com indicação de medicações imunobiológicas sistêmicas (imunossupressoras) para o tratamento de doenças autoimunes e inflamatórias dermatológicas, gastroenterológicas e reumatológicas; inclusive nos portadores de tuberculose latente em que foi administrada profilaxia; com o intuito de estimular o rastreio de rotina na prática médica.

Objetivo Secundário:

Constatar a frequência relativa de desenvolvimento da hanseníase nos pacientes em tratamento com medicações imunobiológicas durante o período de estudo, distinguindo as características epidemiológicas da população estudada. Estimar as razões de risco para adquirir a doença levando-se em consideração: as medicações mais propensas e o seu tempo de utilização, por meio de análise multivariada. Demonstrar a importância do diagnóstico laboratorial de casos de Hanseníase latente, aguda ou crônica, previamente à administração dos imunobiológicos como rotina médica através da reação em cadeia de polimerase plasmática (PCR) e sorologias. Relatar a resposta clínica ao tratamento da hanseníase em paciente em uso de imunobiológicos sistêmicos e propensão desta sobre agravos na doença autoimune ou inflamatória em questão.

**Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

Segundo a pesquisadora:

\*Riscos:

Os riscos da pesquisa estão relacionados às abordagens específicas aqui previstas: Exame clínico: O risco relacionado ao exame clínico está relacionado à quebra do sigilo do indivíduo da pesquisa tanto na divulgação incorreta de seus dados pessoais quanto na descoberta de doenças ou informações não desejadas. A equipe de pesquisa garante a segurança dos dados e está ciente de suas responsabilidades. A tabulação de dados não nominais será uma estratégia para mitigar este risco. Sorologia: Os riscos do exame sorológico estão relacionados à punção venosa, que deve ser cubital e pode gerar dor, desconforto ou hematomas. Além disso, como em todo o

**Endereço:** Universidade de Brasília, Campus Universitário Darcy Ribeiro - Faculdade de Medicina  
**Bairro:** Asa Norte **CEP:** 70.910-900  
**UF:** DF **Município:** BRASÍLIA  
**Telefone:** (61)31071-7170 **E-mail:** cepfm@unb.br

Continuação do Parecer: 5.898.320

procedimento invasivo, podem gerar infecções. Todos estes riscos estão declarados no TCLE. Em contrapartida trata-se de um procedimento corriqueiro e com baixíssimo risco. A instituição de realização do projeto tem total capacidade de atender o paciente em caso de complicações. Desta feita, tal atendimento está garantido por esta equipe de pesquisa. Baciloscopia: A baciloscopia pode causar dor na coleta e, raramente, infecção local. Como no exemplo da punção venosa, trata-se de um procedimento liberado para qualquer centro, incluindo a atenção primária, e, corriqueiramente feito neste hospital. A equipe seguirá todos os preceitos de boas práticas e se responsabiliza pela adequada aplicação do termo de consentimento e pela resolução de complicações.

**Benefícios:**

As medicações imunomoduladoras representam uma importante estratégia no tratamento de várias doenças autoimunes e inflamatórias dermatológicas, gastroenterológicas e reumatológicas por agirem, de maneira geral, especificamente em fatores e interleucinas pró-inflamatórias, trazendo controle satisfatório dos quadros e qualidade de vida para os pacientes. Sob o ponto de vista econômico, estas medicações representam a mais importante fonte de faturamento para muitas indústrias farmacêuticas. A atuação cada vez mais frequente dessas medicações, também traz consigo uma preocupação, principalmente nos países subdesenvolvidos ou em desenvolvimento, que é o aumento de doenças infecciosas granulomatosas que são endêmicas como: a Hanseníase. Já foram detectados em meta-análises aumentos de 30 vezes nos casos novos desta doença, superando até os dados da WHO de 2018 para a população geral. Por este motivo, é de suma importância minimizar os riscos de infecção e aumentar o diagnóstico precoce desta patologia através da inclusão nos guidelines do rastreio da Hanseníase latente com exames de sorologias e PCR, previamente ao uso de medicações imunobiológicas. Promovendo não só a quebra na cadeia de transmissão, como também a redução nas incapacidades. Os estudos criteriosos em populações específicas contribuem desta feita, como importante medida epidemiológica para estratégias em saúde pública."

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

Trata-se de projeto para seleção no edital do Programa de Pós-Graduação da Faculdade de Medicina da Universidade de Brasília. Será orientado pelo Professor Ciro Gomes e financiado com recursos próprios da pesquisadora (Valor total: R\$ 40.800,00).

**Endereço:** Universidade de Brasília, Campus Universitário Darcy Ribeiro - Faculdade de Medicina  
**Bairro:** Asa Norte **CEP:** 70.910-900  
**UF:** DF **Município:** BRASILIA  
**Telefone:** (61)31071-7170 **E-mail:** cepfm@unb.br

Continuação do Parecer: 5.898.320

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

Apresentou adequadamente todos os Termos obrigatórios.

**Recomendações:**

O colegiado recomenda que os pesquisadores esclareçam a respeito do financiamento do projeto.

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

O projeto está adequado em relação às exigências deste Comitê de ética.

**Considerações Finais a critério do CEP:**

Após apreciação na reunião dia 15/02/2022 do colegiado CEP/FM o projeto foi aprovado com recomendação .OBS: De acordo com a Resolução CNS 466/12, nos inciso II.19 e II.20, cabe ao pesquisador elaborar e apresentar ao CEP os relatórios parciais e final do seu projeto de pesquisa. Bem como a notificação de eventos adversos, de emendas ou modificações no protocolo para apreciação do CEP.

**Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:**

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BASICAS_DO_PROJETO_2052832.pdf	18/01/2023 23:16:41		Aceito
Outros	Resposta_pendencias_CEP.docx	18/01/2023 23:15:45	Andréa Monteiro de Araújo	Aceito
Orçamento	Orcamento.doc	18/01/2023 23:14:40	Andréa Monteiro de Araújo	Aceito
Outros	Andrea.pdf	16/01/2023 12:00:57	Andréa Monteiro de Araújo	Aceito
Outros	Ciro.pdf	16/01/2023 12:00:12	Andréa Monteiro de Araújo	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TALE.docx	16/01/2023 11:46:52	Andréa Monteiro de Araújo	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.docx	16/01/2023 11:46:35	Andréa Monteiro de Araújo	Aceito
Outros	Responsabilidade.docx	16/01/2023 11:44:40	Andréa Monteiro de Araújo	Aceito

**Endereço:** Universidade de Brasília, Campus Universitário Darcy Ribeiro - Faculdade de Medicina  
**Bairro:** Asa Norte **CEP:** 70.910-900  
**UF:** DF **Município:** BRASILIA  
**Telefone:** (61)31071-7170 **E-mail:** cepfm@unb.br

FACULDADE DE MEDICINA DA  
UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA -  
UNB



Continuação do Parecer: 5.898.320

Declaração de Pesquisadores	Carta_de_encaminhamento_do_projeto_ao_CEP.docx	16/01/2023 11:39:13	Andréa Monteiro de Araújo	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Brochura.docx	06/01/2023 11:25:57	Andréa Monteiro de Araújo	Aceito
Cronograma	Cronograma.docx	06/01/2023 10:48:42	Andréa Monteiro de Araújo	Aceito
Declaração de concordância	ANUENCIA.pdf	06/01/2023 10:18:30	Andréa Monteiro de Araújo	Aceito
Folha de Rosto	FOLHADEROSTO.pdf	06/01/2023 10:12:20	Andréa Monteiro de Araújo	Aceito

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

BRASILIA, 15 de Fevereiro de 2023

---

**Assinado por:**

**Antônio Carlos Rodrigues da Cunha  
(Coordenador(a))**

**Endereço:** Universidade de Brasília, Campus Universitário Darcy Ribeiro - Faculdade de Medicina  
**Bairro:** Asa Norte **CEP:** 70.910-900  
**UF:** DF **Município:** BRASILIA  
**Telefone:** (61)31071-7170 **E-mail:** cepfm@unb.br

## **Anexo II- Artigo**

**Detection of subclinical leprosy in patients undergoing therapy with immunosuppressive and immunobiological drugs in the Federal District**

**Running title:** Subclinical leprosy in immunosuppressive patients

**Jéssica Luana Sousa da Costa<sup>[1]</sup>, Amílcar Sabino Damazo<sup>[1],[2]</sup>**

**[1]. Post-graduation Programme in Tropical Medicine, Faculty of Medicine, University of Brasilia, Brasília, DF, Brazil. [2]. Area of Morphology, Faculty of Medicine, University of Brasilia, Brasília, DF, Brazil.**

**Corresponding author:** Prof. Dr. Amílcar S Damazo. **e-mail:** [amilcar.damazo@unb.br](mailto:amilcar.damazo@unb.br)

### **Financial Support**

Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq Process number 307492/2020-6).

### **Orcid**

Jéssica Luana Sousa da Costa: <https://orcid.org/0000-0001-6889-3085>

Amílcar Sabino Damazo: <https://orcid.org/0000-0003-2323-008X>

Jéssica Luana Sousa da Costa – MSc in Tropical Medicine, **e-mail:** [jessica.luana.1804@gmail.com](mailto:jessica.luana.1804@gmail.com)

Amílcar Sabino Damazo - PhD, Associate Professor, **e-mail:** [amilcar.damazo@unb.br](mailto:amilcar.damazo@unb.br)

## **Abstract**

**Introduction:** Leprosy is a chronic infectious disease that causes neurological and dermatological manifestations. The host's immune response against *M. leprae* is a crucial factor in the clinical manifestation of the disease. Patients with autoimmune diseases are characterized by a malfunctioning immune system, leading the body to mistakenly attack its own healthy cells. Consequently, numerous immunosuppressants and immunobiologics have been developed to block or regulate the undesired immune response. However, this blockade may render patients more susceptible to infectious diseases. **Objectives:** To assess the frequency of subclinical or asymptomatic leprosy in patients with autoimmune diseases undergoing treatment with immunosuppressants and immunobiologics and to evaluate the effectiveness of the Bioclin Fast ML Flow kit for this detection. **Materials and Methods:** The study utilized samples collected at the University Hospital of Brasília, involving patients with autoimmune conditions such as psoriasis and pemphigus, undergoing maintenance therapy with immunosuppressive and immunobiologic drugs. Blood samples were collected to obtain serum for the Fast ML Flow Leprosy test. Clinical data were retrieved from medical records. **Results:** 44 patients were analyzed, with an average age of  $52 \pm 13.7$  years, and 59% of the sample population was female. Psoriasis was the predominant autoimmune disease, accounting for 82%. Two male patients with psoriasis tested positive for the Fast ML Flow Leprosy test. These patients were using adalimumab and secukinumab. **Conclusion:** Based on the findings of this study, the ML Flow Leprosy test is a rapid, less invasive tool that proves to be useful for screening subclinical or asymptomatic leprosy in patients with autoimmune diseases.

**Keywords:** Leprosy; Immunology of leprosy; Autoimmune disease; Immunosuppressants; Psoriasis; Pemphigus.

## Introdução

A hanseníase é uma doença infecciosa crônica que causa manifestações dermatológicas e neurológicas, pois se caracteriza especialmente por lesões na pele e nervos periféricos com diminuição da sensibilidade tátil e térmica. A doença é causada pela bactéria *Mycobacterium leprae*, afeta homens e mulheres de todas as idades e pode se desenvolver de forma lenta e gradual. Se o tratamento não for feito a tempo, existe risco de deformidade e incapacidade física (1,2).

No ano de 2021, 140.594 novos casos foram notificadas à Organização Mundial da Saúde (OMS) em todo o mundo. A doença apresenta formas clínicas divididas de acordo com a classificação proposta por Ridley-Jopling. Esta leva em consideração os dados clínicos, bacteriológicos e histológicos (7). É subdividido em duas formas polares, sendo elas a tuberculóide (TT) e a virchowiana (VV) (7-9). Entre esses dois polos há características intermediárias nos pacientes, que se aproximam do polo tuberculóide e virchowiano, definidos em três subgrupos: dimorfo-tuberculóide (DT), dimorfo-dimorfo (DD), e dimorfo-virchowiano (DV) (7). As manifestações clínicas da hanseníase dependem das respostas imunes dos hospedeiros contra o *M. leprae*, que incluem a seleção de uma resposta imunológica adequada, reconhecimento do agente patogênico, e correções de respostas imunitárias inadequadas que podem favorecer a persistência da bactéria no organismo e causar danos (10). Os macrófagos se apresentam de forma muito importante na patogênese da hanseníase. Estas células podem migrar para o sítio inflamatório, adquirindo um fenótipo M1, atuando na via clássica, onde apresenta o aumento das atividades inflamatórias, antimicrobianas e apresentação de antígenos ou M2 na via alternativa, que estão relacionados ao reparo tecidual e resolução da inflamação (10). Na resposta Th1, muito observado na forma TT, é produzido um padrão de resposta imune mediado essencialmente por interleucina 2 (IL-2), interferon-gama (IFN- $\gamma$ ), (TNF- $\alpha$ ), e interleucina 12 (IL-12), que ativam e aumentam a imunidade celular. Esses mecanismos integrados possibilitam uma doença mais branda, pois aumenta a ativação

de macrófagos M1 e favorece uma resposta celular eficiente no combate e destruição do *M. leprae*. Por outro lado, percebe-se que na forma VV, predomina a resposta Th2 que sintetiza um padrão de resposta imune mediado especialmente por interleucina 4 (IL-4), fator transformador do crescimento-beta (TGF- $\beta$ ), e interleucina (IL-10), que aumentam a ativação de macrófagos da via alternativa M2 e bloqueiam a resposta Th1 (11).

As doenças autoimunes (DAI) são caracterizadas por um mau funcionamento do sistema imunológico, no qual induz o corpo a atacar por engano as próprias células saudáveis (12), observa-se uma resposta imunológica exacerbada que leva a inflamação, danos e disfunções. A exemplo de DAIs pode-se citar, psoríase e pênfigo (13). As DAIs podem ser categorizadas de acordo com a resposta imune responsável pelo início da doença, podendo ser uma resposta humoral a partir de linfócitos B com a produção de auto-anticorpos ou celular com a liberação de linfócitos T auto-reativos (14).

A psoríase é uma condição crônica, inflamatória e imunomediada que afeta a pele e as articulações, apresentando uma carga física e psicológica que reduz a qualidade de vida dos pacientes (15,16). É uma doença que apresenta diversas formas clínicas, sendo elas, psoríase vulgar, psoríase inversa, psoríase gutata, e a psoríase pustulosa (17). Uma das principais características da doença é a inflamação prolongada que leva à proliferação descontrolada de queratinócitos, e um desequilíbrio no desenvolvimento das células (18).

O pênfigo se refere a um grupo de DAIs que afetam a pele e/ou mucosas, caracterizadas pela formação de bolhas cheias de fluidos que podem se romper facilmente e levar a erosões. O pênfigo pode ser classificado em duas principais formas, sendo elas, pênfigo vulgar (PV) e pênfigo foliáceo (PF), ambos causados por uma resposta humoral de autoanticorpos IgG direcionados contra as desmogleínas (19,20).

As DAIs não têm cura, porém, é ofertado um tratamento a fim de diminuir e controlar os sintomas derivados da doença e proporcionar uma

melhor qualidade de vida ao paciente. Deste modo, inúmeros imunossupressores e imunobiológicos têm sido utilizados de forma contínua para bloquear ou regular a resposta imunológica indesejada (21).

O objetivo desse trabalho foi avaliar a frequência de hanseníase subclínica ou assintomática em pacientes com doença autoimune que realizam o uso de imunossupressores e imunobiológicos e avaliar a eficácia do kit Bioclin Fast ML Flow para realizar essa detecção.

## **Métodos**

### **Local do estudo**

O estudo foi realizado com amostras colhidas de pacientes que recebem atendimento no ambulatório de dermatologia do Hospital Universitário de Brasília (HUB). As amostras foram processadas no Laboratório de Dermatologia da Faculdade de Medicina da Universidade de Brasília (FM-UnB).

### **População estudada**

O estudo contou com pacientes com quadro de doenças autoimunes, como psoríase e pênfigo, que realizam terapia de manutenção com drogas imunossupressoras e imunobiológicas (adalimumabe, azatioprina, etanercept, guselcumabe, infliximabe, metotrexato, micofenolato, risanquizumabe, rituximabe, secuquimumabe e uestequinumabe).

### **Critérios éticos**

O presente estudo atendeu a todos os critérios éticos da Resolução 466 de 2012, do Conselho Nacional de Saúde, bem como o respeito aos direitos humanos. Previamente o estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do HUB com o parecer: 5.898.320.

### **Critérios de inclusão**

- Assinar o termo de consentimento livre e esclarecido;

- Apresentar doença autoimune;
- Realizar terapias com imunossupressores e imunobiológicos;
- Idade igual ou superior a 18 anos.

### **Critérios de exclusão**

- Gestantes ou lactantes;
- Pacientes com sinais clínicos de hanseníase;
- Apresentar soropositividade ao HIV.

### **Dados clínicos**

Os dados clínicos foram extraídos a partir dos prontuários dos pacientes.

### **Coleta de sangue para obtenção do soro**

O sangue foi coletado em vacutainer com gel ativador de coágulo para separação do soro. O tubo foi centrifugado a 4500 RPM por 10 min. O soro obtido foi transferido para um tubo eppendorf e congelado a -80°C.

### **Teste rápido**

Para o teste rápido foi usado o kit Bioclin Fast ML Flow Hanseníase, que tem como princípio um ensaio imunocromatográfico para determinação qualitativa de anticorpos IGM anti-*M. leprae*. Este teste foi realizado utilizando 10 µL de soro, sendo importante ressaltar que a amostra deve estar em temperatura ambiente. Os 10 µL foram colocados no pocinho do cassete previamente identificado em uma superfície limpa e nivelada. Logo após foi aplicado 2 gotas (cerca de 70 µL) do reagente no poço da amostra. Aguardou-se a formação das linhas e esperou 17 min para leitura dos testes de acordo com as normas do fabricante.

## **Resultados**

Os dados epidemiológicos dos 44 pacientes que apresentam doenças autoimunes em tratamento com medicamentos imunossupressores e imunobiológicos, estão demonstrados na tabela 1. Os pacientes apresentaram uma idade média de  $52 \pm 13,7$  anos. Em relação a variável cor de pele, a maioria era pardo, representando 50% da amostra. Enquanto que 25% e 23% eram brancos e pretos, respectivamente. Quanto ao gênero, o sexo feminino foi predominante, com 59%. No que diz respeito às variáveis tabagismo e etilismo, notou-se que 82% não praticavam o uso de tabaco e 86% não realizavam o consumo de álcool. A doença autoimune predominante foi a psoríase, com 82%, quando comparado ao pênfigo, com 18%. Dentre os 11 medicamentos de uso contínuo para as referidas doenças autoimunes, adalimumabe (23%) e secuquinumabe (20%) foram os mais utilizados.

**Tabela 1.** Análise de dados epidemiológicos dos pacientes com doença autoimune em tratamento com drogas imunossupressoras e imunobiológicas.

Dados	Variável	Nº de pacientes	Porcentagem (%)
Cor de pele	Branco	11	25
	Pardo	22	50
	Preto	10	23
	Não informado	1	2
Gênero	Masculino	18	41
	Feminino	26	59
Tabagismo	Sim	8	18
	Não	36	82
Etilismo	Sim	6	14
	Não	38	86
Doença	Psoríase	36	82
	Pênfigo	8	18
	Adalimumabe	10	23
	Azatioprina	1	2
	Etanercept	4	9
	Guselcumabe	1	2
Medicamento	Infliximabe	2	5
	Metotrexato	4	9
	Micofenolato	4	9
	Risanquizumabe	3	7
	Rituximabe	3	7
	Secuquinumabe	9	20
	Ustequinumabe	3	7

Quando avaliamos os dados epidemiológicos dos pacientes positivos para o teste ML Flow Hanseníase (Tabela 2), pode-se observar que dos 44 pacientes que apresentavam doença autoimune em terapia com drogas imunossupressoras e imunobiológicas, apenas 2 apresentaram resultado positivo. Ambos eram do sexo masculino, sem histórico de tabagismo e etilismo. Esses pacientes apresentavam a psoríase como doença autoimune e realizavam o uso dos medicamentos adalimumabe e secuquinumabe, que

eram as drogas mais utilizadas dentre todos os pacientes com doença autoimune (Tabela 1).

**Tabela 2.** Análise de dados epidemiológicos dos pacientes positivos para o teste ML Flow Hanseníase.

Dados	Variável	Nº de pacientes
Cor de pele	Branco	1
	Pardo	1
Gênero	Masculino	2
	Feminino	0
Tabagismo	Sim	0
	Não	2
Etilismo	Sim	0
	Não	2
Doença	Psoríase	2
	Pênfigo	0
Medicamento	Adalimumabe	1
	Secuquinumabe	1

## Discussão

O uso de medicamentos imunossupressores é essencial para pacientes com doenças autoimunes. Porém, em regiões endêmicas para doenças infecciosas, o uso prolongado desse tipo de medicação torna os pacientes suscetíveis a doenças transmissíveis. Esse estudo permitiu avaliar a frequência de hanseníase assintomática em pacientes com doenças autoimunes em uso de drogas imunossupressoras e imunobiológicas.

Nesse estudo, a doença autoimune predominante foi a psoríase. A idade média dos pacientes foi de  $52 \pm 13,7$  anos de idade. O estudo de Loo et al. (2024) (22) relatou que a idade média dos pacientes com psoríase foi de  $53 \pm 18,85$  anos, o que corrobora com os resultados desse estudo. Além do mais, na pesquisa de Parisi et al. (2020) (23) observou-se que incidência de psoríase foi mais frequente em mulheres com pico de idade entre os 18-29 e 50-59 anos, enquanto nos homens ocorreu mais frequentemente por

volta dos 30-39, 60-69 e 70-79 anos. Ademais, neste mesmo estudo observou-se que o Brasil estava entre os países com o maior número de populações adultas afetadas pela psoríase. O diagnóstico de psoríase em relação ao aumento da idade pode ser explicado pelo fato do envelhecimento estar associado a alterações no sistema imunológico e aumentos de comorbidades relacionados a idade.

Em relação aos dados cor de pele, a maioria era pardo (50%), o que corrobora com o estudo de Rolim et al. (2022) (24), no qual 52% da amostra de pacientes acometidos por doenças autoimunes eram pardos. No entanto, no estudo de Silveira e colaboradores (2017) (25) observou que a maioria dos pacientes acometidos por psoríase eram brancos. Essa variação de cor de pele nos estudos pode ser justificado pela diferença dos fototipos regionais e pela presença de uma grande miscigenação no Brasil.

Nesse estudo teve uma predominância do sexo feminino acometido por doença autoimune, entretanto no estudo de Tsai (2011) (26) apresentou domínio do sexo masculino sendo 31.923 homens e 19.877 mulheres afetados por psoríase. Em contraste com esse estudo, a pesquisa tinha um N amostral muito maior. Já no estudo de Egeberg et al. (2016) (27) a maioria dos pacientes acometidos por psoríase eram do sexo feminino, contando com 38.997 mulheres e 36.212 homens, o que corrobora com este estudo.

Nessa pesquisa, dois pacientes com psoríase apresentaram resultado positivo para o teste ML Flow Hanseníase e realizavam o consumo dos medicamentos adalimumabe e secuquinumabe, sendo que estes dois eram do sexo masculino. Até o presente momento, buscando pesquisas sobre doenças autoimunes e hanseníase, há poucos trabalhos que correlacionam psoríase ou pênfigo com os bacilos (Thawani e Goel, 2012) (28). Kumar et al. (1992) (29) analisou 145.661 casos de hanseníase. Destes, 20 pacientes apresentavam psoríase e hanseníase, perfazendo uma razão de 1:7.283. No entanto, nessa pesquisa a frequência observada foi de 1:22 pacientes acometidos por psoríase, indicando que o tratamento imunossupressor aumentou significativamente a frequência. Sheikh e Hill (2020) (30), relatou

um caso raro de coexistência de hanseníase VV e psoríase. Entretanto, em sua pesquisa os autores afirmam que a hanseníase e psoríase raramente se desenvolvem no mesmo paciente, pois a psoríase é caracterizada por uma polarização imune Th1 que pode evolutivamente manter o *M. leprae* sob controle. No entanto, o uso de imunossupressores pode tornar os pacientes com doença autoimune mais suscetíveis a hanseníase. Deste modo, é importante realizar o rastreio da hanseníase nos pacientes com doenças autoimunes em uso de imunossupressores. O diagnóstico da hanseníase é essencialmente clínico, o que invariavelmente leva a problemas de erros de diagnóstico. Os exames laboratoriais mais comumente utilizados são o raspado intradérmico para coleta de linfa e a biópsia de pele (com lesão ou com ausência de sensibilidade). Ambos exames são invasivos e demandam treinamento técnico adequado para a sua realização. Atualmente, o teste rápido de identificação de hanseníase está sendo implantado, utilizando a detecção pelo sangue, o que torna o diagnóstico menos invasivo e de mais fácil realização. Esse teste possibilita a detecção de casos assintomáticos e subclínicos (31, 32). Corroborando com os resultados dessa pesquisa, o estudo de Liu et al. (2018) (33) observou uma proporção maior de homens detectados com hanseníase quando comparado com as mulheres. Ademais, de acordo com o Ministério da Saúde (2023) (4), entre os períodos de 2017-2021 a hanseníase acometeu mais pacientes do sexo masculino correspondendo a 55,7% dos casos. Esse fato pode ser explicado pois as mulheres apresentam uma probabilidade maior de buscar atendimento médico e atenção à saúde em comparação com os homens, o que leva a um diagnóstico precoce e um tratamento mais rápido.

Foi possível observar que nesse estudo a maioria dos pacientes não realizavam o consumo de tabaco (82%) e de álcool (86%), incluindo os dois pacientes que deram positivos para o teste ML Flow Hanseníase. No estudo de Wei et al. (2022) (34), relatou que o tabagismo é considerado uma causa importante no aumento do risco de psoríase. No entanto, o álcool não apresentou nenhuma associação com as chances de desenvolver a doença. A nicotina, uma substância presente no tabaco tem o potencial de aumentar

a secreção de várias citocinas, tais como IL-2, IL-12 e o TNF, desempenhando um papel significativo no desenvolvimento da psoríase (35). Na pesquisa de Ribeiro et al. (2019) (36) analisou 38 pacientes com hanseníase, e foi observado que a maioria dos pacientes não tinha histórico de tabagismo (62,5%) e etilismo (96,9%).

É válido ressaltar que as drogas adalimumabe e secuquinumabe foram os medicamentos mais utilizados entre os pacientes com doença autoimune, correspondendo a 23% e 20% respectivamente. De acordo com o estudo de Gottlieb et al. (2021) (37), pacientes portadores de psoríase realizavam o uso contínuo de adalimumabe e secuquinumabe, o estudo relata que esses medicamentos são amplamente envolvidos em diversas doenças autoimunes, ficando deste modo de acordo com esse estudo. A pesquisa de Sbidian et al. (2022) (38) também relata o uso desses medicamentos em pacientes com psoríase. Essas drogas são consideradas imunossupressores, o adalimumabe age inibindo a ação do TNF- $\alpha$ , e o secuquinumabe atua inibindo a ação da IL-17A, ambos ajudando a reduzir a resposta inflamatória do corpo (38).

Nesse estudo há várias limitações que podem ser levadas em consideração, incluindo, um pequeno número amostral, que pode ser justificado pelo difícil acesso a população estudada. Não tivemos acesso aos detalhes socioeconômicos, como por exemplo, o nível de escolaridade, renda, estado civil e a profissão, o que poderia influenciar no comportamento de procura de cuidados de saúde. Os pacientes não foram acompanhados a longo prazo, só foi realizada uma coleta. Possivelmente, coletas sucessivas poderiam aumentar a chance de encontrar mais pacientes positivos para hanseníase, pois como se trata de pacientes com doença autoimunes que realizam o uso de imunossupressores e imunobiológicos, os pacientes podem apresentar alteração do sistema imunológico de curto a longo prazo.

## Conclusão

Em conclusão, os achados deste estudo evidenciam que o teste ML Flow Hanseníase é um teste rápido, menos invasivo, de fácil realização em campo, que demonstra ser uma ferramenta útil para o rastreamento da doença na população de pacientes com doenças autoimunes e auxilia na tomada de decisões terapêuticas, especialmente em áreas de difícil acesso aos serviços de saúde. Em vista disso, sugere-se que a realização do rastreamento de hanseníase em pacientes com doenças autoimunes que realizam o uso de imunossupressores e imunobiológicos é importante.

## Referências

1. Walker SL, Lockwood DN. Leprosy. *Clin Dermatol*. 2007; 25(2):165-72.
2. White C, Franco-Paredes C. Leprosy in the 21st Century. *Clin Microbiol Rev*. janeiro de 2015;28(1):80–94.
3. Organização Mundial da Saúde (OMS). Global leprosy (Hansen disease) update, 2021: moving towards interruption of transmission. *Weekly Epidemiological Record*. 2022 9 set n. 36, p. 429-450.
4. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Boletim Epidemiológico Hanseníase. 2023.
5. Macieira S. Aspectos microbiológicos do *Mycobacterium leprae*. *Bibl Virtual Saúde Em Hansen BVS-Hansen Digit P*. 2000;13–7.
6. Maymone MB, Laughter M, Venkatesh S, Dacso MM, Rao PN, Stryjewska BM, et al. Leprosy: Clinical aspects and diagnostic techniques. *J Am Acad Dermatol*. 2020;83(1):1–14.
7. Ridley DS, Jopling WH. Classification of leprosy according to immunity. A five group system. *Int J Lepr Other Mycobact Dis*. 1966; 34(3):255-273.

8. Talhari C, Talhari S, Penna GO. Clinical aspects of leprosy. *Clin Dermatol*. 2015;33(1):26–37
9. Araújo MG. Hanseníase no Brasil. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2003;36:373–82.
10. Sugawara-Mikami M, Tanigawa K, Kawashima A, Kiriya M, Nakamura Y, Fujiwara Y, et al. Pathogenicity and virulence of *Mycobacterium leprae*. *Virulence*. 31 de dezembro de 2022;13(1):1985–2011
11. Goulart IMB, Penna GO, Cunha G. Imunopatologia da hanseníase: a complexidade dos mecanismos da resposta imune do hospedeiro ao *Mycobacterium leprae*. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2002;35(4):363–75
12. Coronel-Restrepo N, Posso-Osorio I, Naranjo-Escobar J, Tobón GJ. Autoimmune diseases and their relation with immunological, neurological and endocrinological axes. *Autoimmun Rev*. 2017;16(7):684–92.
13. Ortona E, Pierdominici M, Maselli A, Veroni C, Aloisi F, Shoenfeld Y. Sex-based differences in autoimmune diseases. *Ann Ist Super Sanita*. 2016;52(2):205–12.
14. Souza AWS de, Mesquita Júnior D, Araújo JAP, Catelan TTT, Cruvinel W de M, Andrade LEC, et al. Sistema imunitário: parte III. O delicado equilíbrio do sistema imunológico entre os pólos de tolerância e autoimunidade. *Rev Bras Reumatol*. 2010;50:665–79.
15. Samotij D, Nedoszytko B, Bartosińska J, Batycka-Baran A, Czajkowski R, Dobrucki I, et al. Pathogenesis of psoriasis in the “omic” era. Part I. Epidemiology, clinical manifestation, immunological and neuroendocrine disturbances. *Adv Dermatol Allergol Dermatol Alergol*. 2020;37(2):135–53.
16. Grän F, Kerstan A, Serfling E, Goebeler M, Muhammad K. Focus: Skin: Current Developments in the Immunology of Psoriasis. *Yale J Biol Med*. 2020;93(1):97.

17. Nestle FO, Kaplan DH, Barker J. Mechanisms of disease: psoriasis. *N Engl J Med*. 2009;361(5):496–509.
18. Grän F, Kerstan A, Serfling E, Goebeler M, Muhammad K. Focus: Skin: Current Developments in the Immunology of Psoriasis. *Yale J Biol Med*. 2020;93(1):97.
19. Malik AM, Tupchong S, Huang S, Are A, Hsu S, Motaparathi K. An updated review of pemphigus diseases. *Medicina (Mex)*. 2021;57(10):1080.
20. Kasperkiewicz M, Ellebrecht CT, Takahashi H, Yamagami J, Zillikens D, Payne AS, et al. Pemphigus. *Nat Rev Dis Primer*. 2017;3(1):1–18.
21. Santos Ferreira J, de Mesquita HL, de Oliveira Aragão DM, de Almeida Bastos C. O sistema imunológico e a autoimunidade. *Rev Científica UBM*. 2018;40–58.
22. Loo WY, Tee YC, Han WH, Faheem NAA, Yong SS, Kwan Z, et al. Predictive factors of psoriatic arthritis in a diverse population with psoriasis. *J Int Med Res*. janeiro de 2024;52(1):03000605231221014.
23. Parisi R, Iskandar IYK, Kontopantelis E, Augustin M, Griffiths CEM, Ashcroft DM. National, regional, and worldwide epidemiology of psoriasis: systematic analysis and modelling study. *The BMJ*. Maio de 2020;369:m1590.
24. Rolim ALK, de Sousa CM, Farias AC, Barbosa CLB, Farias M, da Silva ML, et al. Avaliação epidemiológica de doenças autoimunes diagnosticadas e tratadas no ambulatório da Policlínica Oswaldo Cruz, Município de Porto Velho, RO: Epidemiological evaluation of autoimmune diseases diagnosed and treated at the Oswaldo Cruz Polyclinic outpatient Clinic, Municipality of Porto Velho, RO. *Braz J Dev*. 2022;8(11):74474–89.

25. Silveira ME, Neto GP, Ferreira FR. Perfil epidemiológico e qualidade de vida na psoríase. *Rev Soc Bras Clínica Médica*. 2017;15(4):246–51.
26. Tsai TF, Wang TS, Hung ST, Phiona I, Tsai C, Schenkel B, et al. Epidemiology and comorbidities of psoriasis patients in a national database in Taiwan. *J Dermatol Sci*. 2011;63(1):40–6.
27. Egeberg A, Mallbris L, Warren RB, Bachelez H, Gislasen GH, Hansen PR, et al. Association between psoriasis and inflammatory bowel disease: a Danish nationwide cohort study. *Br J Dermatol*. 2016;175(3):487–92.
28. Thawani R, Goel A. Leprosy and psoriasis co-existence. *Indian J Med Sci*. 2012;66(9–10):241–4.
29. Kumar B, Raychaudhuri SP, Vossough S, Farber EM. The rare coexistence of leprosy and psoriasis. *Int J Dermatol*. agosto de 1992;31(8):551–4.
30. Sheikh UA, Hill C. Case Report: Leprosy and Psoriasis: A Rare Coexistence. *Am J Trop Med Hyg*. julho de 2020;103(1):206–8.
31. Brasil. Ministério da Saúde (MS). Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. Guia prático sobre a hanseníase. Brasília: Ministério da Saúde. 2017.
32. Brasil. Ministério da Saúde (MS). Relatório Conitec nº 749: Relatório de recomendação. Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas. Hanseníase. 2022.
33. Liu Y, Yu M, Ning Y, Wang H. A study on gender differences in newly detected leprosy cases in Sichuan, China, 2000–2015. *Int J Dermatol*. dezembro de 2018;57(12):1492–9.
34. Wei J, Zhu J, Xu H, Zhou D, Elder JT, Tsoi LC, et al. Alcohol consumption and smoking in relation to psoriasis: a Mendelian randomization study. *Br J Dermatol*. 2022;187(5):684–91.

35. Pezzolo E, Naldi L. The relationship between smoking, psoriasis and psoriatic arthritis. *Expert Rev Clin Immunol*. 2 de janeiro de 2019;15(1):41–8.
36. Ribeiro SLE, Pereira HLA, Boechat AL, Silva NP, Sato EI, Cunha M das GS, et al. Epidemiological, clinical and immune factors that influence the persistence of antiphospholipid antibodies in leprosy. *Adv Rheumatol*. 2019;59.
37. Gottlieb AB, Merola JF, Reich K, Behrens F, Nash P, Griffiths CEM, et al. Efficacy of secukinumab and adalimumab in patients with psoriatic arthritis and concomitant moderate-to-severe plaque psoriasis: results from EXCEED, a randomized, double-blind head-to-head monotherapy study. *Br J Dermatol*. 2021;185(6):1124–34.
38. Sbidian E, Chaimani A, Garcia-Doval I, Doney L, Dressler C, Hua C, et al. Systemic pharmacological treatments for chronic plaque psoriasis: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev*. Maio de 2022;2022(5):CD011535.