

UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA

HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DE BRASÍLIA

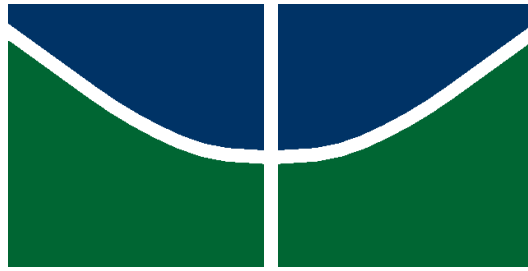
SERVIÇO DE DERMATOLOGIA

**ACURÁCIA DA PROVA TUBERCULÍNICA NA DETECÇÃO DA
HANSENÍASE EM PACIENTES IMUNOSSUPRIMIDOS PARA O TRATAMENTO
DE DOENÇAS DERMATOLÓGICAS, REUMATOLÓGICAS E
GASTROENTEROLÓGICAS**

**Aluna: Juliana Tomaz Esper
Orientador: Prof. Dr. Ciro Martins Gomes**

Brasília – DF

2024



UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA

HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DE BRASÍLIA

SERVIÇO DE DERMATOLOGIA

**ACURÁCIA DA PROVA TUBERCULÍNICA NA DETECÇÃO DA
HANSENÍASE EM PACIENTES IMUNOSSUPRIMIDOS PARA O TRATAMENTO
DE DOENÇAS DERMATOLÓGICAS, REUMATOLÓGICAS E
GASTROENTEROLÓGICAS**

Aluna: Juliana Tomaz Esper

Orientador: Prof. Dr. Ciro Martins Gomes

Monografia apresentada na conclusão do programa de residência médica em
Dermatologia no Hospital Universitário de Brasília em 2024.

Brasília – DF

2024



UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA
HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DE BRASÍLIA
SERVIÇO DE DERMATOLOGIA

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	4
2. JUSTIFICATIVA DO PROJETO	6
3. OBJETIVOS	7
4. METODOLOGIA	8
5. RESULTADOS	11
6. DISCUSSÃO	13
7. CONCLUSÃO	14
8. REFERÊNCIAS	15

1. INTRODUÇÃO

A Hanseníase é uma patologia causada por bacilos intracelulares obrigatórios: *Mycobacterium leprae* ou *Mycobacterium lepromatosis*, que promovem uma infecção granulomatosa crônica e têm afinidade pela pele e pelas células de Schwann dos nervos periféricos^{1, 2}. O bacilo possui uma alta capacidade de contaminação, porém uma baixa patogenicidade, pois a maioria das pessoas (95%) possui uma resistência inata e inespecífica^{4, 7}.

O Brasil ocupa atualmente o segundo lugar mundial em número de casos de hanseníase, ficando atrás somente da Índia^{25, 23, 24, 26, 27}. Com registros de cerca de 30 mil casos novos ao ano antes da pandemia, nosso país é considerado endêmico e por abrigar cerca de 93% dos casos da América Latina, é de vital importância o incentivo a campanhas educacionais e a busca ativa constante de casos.

A hanseníase é transmitida pelas vias aéreas superiores de pacientes multibacilares sem tratamento, mas outras vias não foram descartadas, como a percutânea e digestiva²². Devido ao seu período de incubação prolongado, entende-se que nas zonas endêmicas a contaminação deve ocorrer ainda na infância; sendo de 2,9 a 5,3 anos para as formas tuberculóides (TT) e 9,3 a 11,6 anos para as virchowianas (VV).

Fatores genéticos, nutricionais, epidemiológicos, a utilização de alguns tipos de medicações, a vacinação com Bacilo de Calmette-Guèrin (BCG) e o estado imunológico interferem na forma clínica que o paciente irá desenvolver ao sair da fase latente para a sintomática da doença^{5, 16, 21, 22}. Estas influências multifatoriais criam um espectro de possibilidades clínicas que flutuam entre os pólos tuberculóide e Virchowiano. As formas intermediárias ou Borderlines (BB) são mais propensas a desenvolverem reações hansênicas¹⁴.

As reações hansênicas apresentam sintomas inflamatórios agudos e podem ocorrer durante a infecção ou em qualquer período e forma, exceto a indeterminada^{1, 3, 17}. Seus sintomas estão vinculados à quantidade de bactérias e a ao tipo e intensidade da resposta imune do hospedeiro. Elas podem guardar um vínculo com fatores desencadeantes: gestação, puerpério, vacinação, comorbidades, medicações com iodo na composição, estresse. Nos casos duvidosos, o diagnóstico pode ser dado pelo aumento de neopterin, uma citocina liberada durante a ativação dos macrófagos em até 75% dos casos, sendo mais elevados nos pacientes com reações reversas (RRH), que os com eritema nodoso hansênico (ENH). São elas reação tipo 1 ou reversa (RRH), tipo 2 ou eritema nodoso hansênico (ENH) e o Fenômeno de Lúcio (FL).

O diagnóstico é fundamentalmente dado pela avaliação clínica das manchas cutâneas com alteração na sensibilidade, determinando a intensidade da perda de sensibilidade, a presença de nervos espessados, perda de força e sequelas. Em 90% identificamos lesões cutâneas no diagnóstico e em 10% terão lesões neurológicas puras. O quadro clínico norteará a classificação e o tratamento¹⁴. Os exames laboratoriais foram complementares, quando disponíveis e corroboraram com os diagnósticos mais difíceis. A coleta do raspado intradérmico (baciloscopia) e a reação em cadeia da polimerase (PCR) exigem experiência do profissional. O exame anatomopatológico poderá ser coletado da lesão, do nervo, dos nódulos infiltrados e dos linfonodos. O antígeno do glicolípido fenólico 1 (PGL 1) à parede celular

do *M. leprae* que pode ser detectado em infecções ativas por métodos tradicionais. Os testes sorológicos não fazem parte da rotina devido à sua variável acurácia ¹⁴.

Apesar das novas medicações imunomoduladoras (inibidores da Janus Quinase e imunobiológicos) serem apontadas como importantes estratégias no tratamento de várias doenças autoimunes e inflamatórias dermatológicas, gastroenterológicas e reumatológicas; podem também contribuir com o aumento de casos de hanseníase. Casos de hanseníase em imunossuprimidos podem ser 30 vezes mais frequentes do que em pacientes imunocompetentes. Outra preocupação adicional é o surgimento de casos multirresistentes entre indivíduos com alguma forma de imunossupressão.

2. JUSTIFICATIVA DO PROJETO

As medicações imunomoduladoras (inibidores da Janus Quinase e imunobiológicos) 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 até 30 vezes nos casos novos desta doença. Por este motivo, é de suma importância minimizar os riscos de infecção e aumentar o diagnóstico precoce.

3. OBJETIVOS

3.1. Objetivo Geral

O objetivo do presente estudo é demonstrar a prevalência da hanseníase e avaliar a acurácia do PPD como preditor da doença nos pacientes com diagnóstico de tuberculose latente e indicação do uso de medicações imunomoduladoras sistêmicas (inibidores da Janus Quinase e imunobiológicos) para o tratamento de doenças autoimunes e inflamatórias dermatológicas, gastroenterológicas e reumatológicas.

3.2. Objetivos específicos

Constatar a frequência relativa de desenvolvimento da hanseníase nos pacientes em tratamento com medicações imunomoduladoras (inibidores da Janus Quinase e imunobiológicos) durante o período do estudo, distinguindo as características epidemiológicas da população estudada.

Estimar as razões de prevalência 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, previamente à administração dos imunomoduladores (inibidores da Janus Quinase e imunobiológicos) como rotina médica através da PCR, baciloscopia e sorologias.

Relatar a resposta clínica dos pacientes em uso de medicações imunomoduladoras (inibidores da Janus Quinase e imunobiológicos) ao tratamento da hanseníase e sua propensão a agravos das doenças autoimunes ou inflamatórias em questão.

Avaliar a expressão gênica das vias Th1 e Th2 nos pacientes incluídos.

4. METODOLOGIA

4.1. Tipo de Estudo

Foi realizado um estudo transversal do tipo de rastreio.

4.2. Amostra

Foram recrutados pacientes do Hospital Universitário de Brasília (HUB), em unidade de saúde terciária da região Centro-Oeste do Brasil nos ambulatórios de Dermatologia, Reumatologia e Gastroenterologia. Os pacientes foram incluídos, de forma consecutiva, pelo período de um ano (novembro de 2022 a novembro de 2023)

4.3. Critérios de Inclusão

Foram incluídos pacientes de ambos os gêneros, idades variadas, ocupações e níveis socioeconômicos distintos que foram referenciados ao serviço e acompanhados com indicação de medicações imunobiológicas ou inibidoras da Janus Quinase diversas para o tratamento de doenças autoimunes e inflamatórias dermatológicas, reumatológicas ou gastroenterológicas como fator de risco predisponente à ativação de hanseníase.

Após inclusão, todos os pacientes realizaram avaliação neurológica simplificada, baciloscopia e PCR da baciloscopia de acordo com os critérios clínicos para diagnóstico foram os protocolados pelo PCDT da Hanseníase do Ministério da Saúde do Brasil.

4.4. Critérios de Exclusão

Foram excluídos pacientes que possuíam imunossupressão ativa por outros motivos que não o grupo de medicações avaliadas pelo estudo, grupos indígenas e aqueles que se recusaram a assinar o termo de consentimento livre e esclarecido.

4.5. Aspectos Éticos e Registro do Projeto

Todos os pacientes foram incluídos após assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. O projeto encontra-se aprovado no Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina da Universidade de Brasília (66963323.90000.5558).

4.6. Baciloscopia e PCR

O raspado linfático foi coletado de acordo com as recomendações do Ministério de Saúde do Brasil. Sendo feita incisão superficial com lâmina 15 de bisturi. Após a incisão, por esfregaço linfático e raspado, o material é fixado em lâmina de microscopia. Não há necessidade de sutura ou curativos especiais. O material foi analisado pela coloração especial de Fite-Faraco no laboratório de dermatomicologia da UnB. Foi realizado PCR para detecção do material genético (DNA) da bactéria no mesmo raspado linfático utilizado na baciloscopia. Os procedimentos moleculares foram realizados conforme técnica validada no laboratório de dermatomicologia da UnB ²².

4.7. Expressão gênica

Vinte mililitros de sangue venoso foram coletados por punção cubital, em dois tubos, um contendo heparina e outro com ativador de coágulo e gel, ao entrar no estudo.

4.8. Procedimento laboratorial

Após a coleta, o sangue venoso foi separado nas seguintes fases para avaliação de material genético: plasma, células mononucleares de sangue periférico (PBMC) e conjuntos de granulócitos e eritrócitos.

4.9. Procedimentos da Separação:

1. Centrifugar os tubos de coleta a 1.900g, 22°C por 10 minutos.
2. Após centrifugação, transferir o plasma heparinizado com auxílio de pipeta sorológica de 10 mL para 4 microtubos cônicos de 1,5 mL (tipo eppendorf), previamente identificados e armazenar a -80°C até a extração do DNA. Se o volume for inferior a 1,0 mL, é aliquoteado em 2 microtubos.
3. Após retirar o plasma, verificar o volume de sangue total (creme leucocitário e hemácias) no tubo.
4. Diluir o sangue na proporção 1:1 em RPMI incompleto Gibco®. Colocar o meio RPMI 1640 incompleto (Thermo Fisher Scientific, Waltham, EUA) pela parede do tubo.
5. Em seguida, homogeneizar o sangue total e RPMI incompleto e aplicar lentamente com auxílio de pipeta sorológica de 10 mL à metade (proporção de 2:1) do volume de uma solução de Ficoll-Hypaque (1077) a temperatura ambiente, já distribuído em tubos cônicos de 50mL (ou de 15mL, dependendo do volume total de amostra) de polipropileno.
6. Centrifugar os tubos a 680g durante 40 minutos a 22°C, com aceleração e desaceleração baixas (aceleração: 2 e desaceleração: <0).
7. Retirar o sobrenadante de RPMI e descartá-lo. Em seguida, retirar o anel de células mononucleares com o auxílio de uma pipeta Pasteur de vidro e transferi-lo para tubos cônicos de 15mL de polipropileno (tubo fosco) e manter as células no banho de gelo em um isopor.
8. Completar para 14 mL de RPMI incompleto, homogeneizar suavemente por inversão e centrifugação a 400g por 7 minutos a 4°C (1a lavagem), com aceleração (9) e desaceleração (3).
9. Manter as células sempre no gelo.
10. Retirar o sobrenadante do lavado de PBMC por inversão (sem auxílio da pipeta) e ressuspender o pellet, homogeneizando-o levemente no fundo do tubo com auxílio dos dedos médio e indicador.
11. Após completar para 8 mL de RPMI incompleto, homogeneizar suavemente por inversão e centrifugado a 400 g por 7 minutos a 4°C (2a lavagem), com aceleração (9) e desaceleração (3). Manter as células no gelo.
12. Retirar o sobrenadante do lavado de PBMC por inversão e, usando a pipeta de 1,0mL, retirar ao máximo o meio restante sem retornar o tubo para a posição vertical.
13. Em seguida, dependendo do tamanho do pellet celular, adicione 0,5 mL ou 1mL ou 2 mL de RPMI incompleto: ATENÇÃO: O pellet de PBMC obtido a partir de 1 tubo de coleta em heparina sódica é normalmente ressuspense em 1mL de RPMI incompleto.

14. Em casos de baixo rendimento, o pellet fica pequeno e, por isso, recomenda-se ressuspender em 0,5 mL de RPMI incompleto. Em casos de contaminação com granulócitos, o pellet fica muito grande e, por isso, recomenda-se ressuspender em 2 mL de RPMI incompleto.

4.10. Extração do RNA:

Foram utilizados 350 microlitros das células mononucleares periféricas para extração com uso do Kit mirVana PARIS Kit (Thermo Fisher Scientific, Waltham, EUA) conforme orientação do fabricante.

4.11. Armazenamento e processamento de amostras de sangue

Amostras de RNA foram armazenadas no biorrepositório a -80°C e posteriormente transformadas em DNA complementar. Os níveis de expressão dos mediadores imunológicos foram avaliados por RT-PCR (qRT-PCR) quantitativo, utilizando-se sondas TaqMan pré-fabricadas (Applied Biosystems, Foster City, CA) para cada transcrição, com retrotranscrição configurada com 1 ng / μL de RNA de PBMCs. As reações foram realizadas em um termociclador QuantiStudio 3 (Applied Biosystems, CA). Os níveis de normalidade das citocinas foram obtidos conforme a mediana de todas as amostras incluídas no estudo.

A análise da expressão do RNA mensageiro (mRNA) foi realizada utilizando sondas fabricadas com base em Taqman (Thermo Fisher Scientific, Waltham, Estados Unidos) marcadas com sondas 5' de amidites de fluoresceína (FAM) e 3' minor groove binder (MGB). Selecionamos um conjunto de citocinas descritas como envolvidas no balanço imunológico Th1-Th2. Medimos a expressão gênica da IL-10 (número de catálogo (CN): Hs00961622_m1), TNF (CN: Hs00174128_m1), IL-17A (CN: Hs00174383_m1) interferon- γ (CN: Hs00989291_m1), sempre que disponível (sufixo _m1) usando sondas que abrangem uma junção de exon para evitar amplificação não intencional de fragmentos de DNA. Como controles endógenos, testamos 3 alvos candidatos gliceraldeído-3-fosfato desidrogenase (GAPDH; CN: Hs99999905_m1), rRNA 18S eucariótico (18s; CN: Hs99999901_s1) e actina beta (ACTB; CN: Hs99999903_m1). GAPDH foi escolhido como controle endógeno para as reações.

4.12. Análise estatística

Os dados coletados foram tabulados. A frequência de casos de hanseníase em pacientes com tuberculose latente (presença de um PPD reator sem qualquer sinal clínico da doença) foi calculada junto com seus intervalos de confiança. Possíveis fatores associados foram detectados e a razão de prevalências foi calculada pelo programa estatístico R. A significância estatística foi definida com um intervalo de confiança de 5% ($p < 0,05$).

5. RESULTADOS:

Foram incluídos, consecutivamente, 139 pacientes no estudo. Oitenta e cinco pacientes eram do sexo feminino. Do total de pacientes incluídos, sete apresentaram o diagnóstico de hanseníase. Os grupos de pacientes imunossuprimidos com e sem hanseníase não foram diferentes quanto ao sexo, idade, e doses prévias de BCG recebidas (Tabela 1). Dos sete pacientes com hanseníase dois apresentavam o diagnóstico de psoríase (em uso de ustequinumabe e adalimumabe), um hidradenite supurativa (em uso de adalimumabe), um urticária crônica espontânea (em uso de omalizumabe), um pênfigo vulgar (em uso de rituximabe), um doença de Crohn (em uso de infliximabe) e um retocolite ulcerativa (em uso de adalimumabe).

Apenas dois dos pacientes com hanseníase apresentavam o PPD positivo. Não houve diferença na positividade do PPD ou no tamanho do PPD quando comparados os grupos de pacientes imunossuprimidos com ou sem hanseníase. Desta forma o PPD na presente amostra não foi um indicativo de hanseníase.

Nenhum paciente do grupo de imunossuprimidos com hanseníase teve histórico de tuberculose prévia e apenas 1 paciente do grupo de pacientes imunossuprimidos sem hanseníase apresentava diagnóstico prévio de tuberculose já tratada. Não foi encontrada ainda diferenças entre a frequência de contatos intradomiciliares de hanseníase entre os grupos de pacientes imunossuprimidos com e sem hanseníase (Tabela 1).

Tabela 1. Dados clínicos e demográficos dos pacientes incluídos no estudo.

	Hanseníase (n = 7)	Controle (n = 132)	P - valor
PPD positivo	2(28,57%)	72(54,55%)	0,252
Valor do PPD	0(7,50)	5(15,00)	0,274
Sexo			1,000
F	5	83	
M	2	49	
Idade	46(8)	49(18)	0,739
TB prévia	0	1	1,000
Doses prévias de BCG	1(0)	1(0)	0,900
Contato intradomiciliar de hanseníase	1	5	0,271

Os pacientes incluídos estavam em uso de diversas medicações sistêmicas para diversas condições autoimunes, incluindo biológicos anti-TNF ou não, inibidores da Janus Quinase e imunossuppressores clássicos. A abordagem analítica desta variável não foi possível pelo uso de diversas medicações diferentes.

A dosagem da expressão gênica de citocinas em células mononucleares periféricas demonstrou que pacientes com hanseníase apresentavam uma regulação positiva da expressão da IL-17A em comparação aos pacientes imunossuprimidos sem hanseníase (Tabela 2, Figura 1).

Tabela 2. Quantificação relativa mediana das citocinas analisadas em relação aos controles. A quantificação dos controles foi definida pelo valor de 1.

	Direção da associação	Hanseníase	P - valor
TNF	+	4,196	1,000
IFN- γ	---	1,110	1,000
IL-17A	+	328,685	0,001
IL-10	---	1,000	1,000

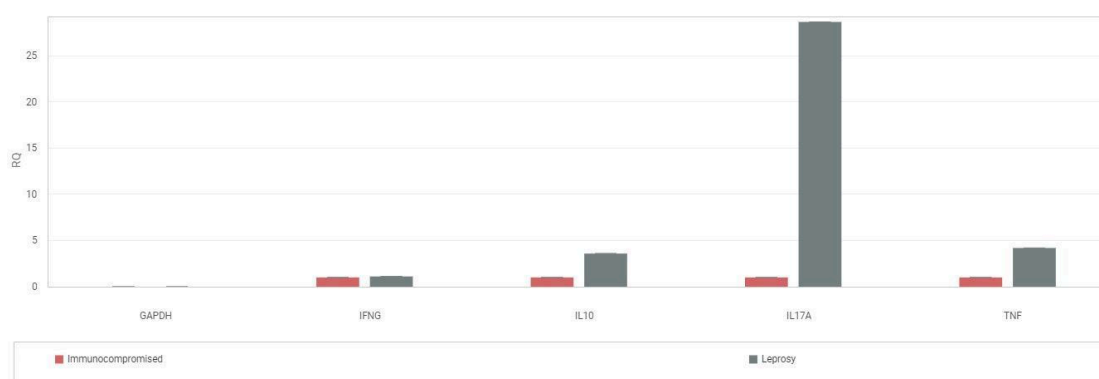


Figura 1. Gráfico em barras demonstrando a quantificação relativa das citocinas entre pacientes imunossuprimidos com e sem hanseníase.

6. DISCUSSÃO

A hanseníase é uma doença negligenciada, endêmica em países com problemas econômicos e sociais como o Brasil ^{6, 18}. Dados mostram que a incidência e prevalência da hanseníase no Brasil se mantêm estáveis nos últimos 10 anos e que novas políticas de eliminação da doença devem ser reforçadas ^{23, 24}. O grande objetivo das políticas públicas efetivas é o diagnóstico e tratamento precoce da doença. Este tipo de ação visa uma redução das incapacidades físicas e da quebra da cadeia de transmissão ⁸.

As doenças imunomediadas são condições crescentes em todo o mundo. O aumento da expectativa de vida, influências genéticas e ambientais explicam esta tendência que ocorre em todo o mundo ^{2, 12, 20}. Esta maior incidência de doenças imunomediadas vêm acompanhada da necessidade do uso de medicações que reduzem a imunidade celular dos indivíduos.

Apesar da tuberculose ser a doença infecciosa mais impactante relacionada ao uso de imunossuppressores, deve-se reconhecer que a hanseníase é a segunda micobacteriose mais comum a afetar seres humanos e que depende de vias imunológicas semelhantes às descritas para a patogênese da tuberculose ¹⁹.

Estudos brasileiros recentes demonstram que pacientes imunossuprimidos, principalmente aqueles que usam corticosteróides e anti-TNF têm um risco aumentado de desenvolver hanseníase ¹³. A presença de contactantes intradomiciliares com o diagnóstico de hanseníase e que nunca foram tratados também é um fator de risco importante.

O presente estudo demonstrou que 7 (5%) pacientes dos 139 pacientes incluídos apresentavam o diagnóstico de hanseníase. Este dado está em concordância com publicações anteriores ¹³. Acredita-se que um bloqueio imunológico crônico e o contato inadvertido com pacientes multibacilares explicam esta alta porcentagem de pacientes imunossuprimidos em uma área endêmica.

O PPD não foi uma boa ferramenta para a detecção da hanseníase. Em pacientes que iniciam a imunossupressão faz-se necessária a realização de profilaxia para impedimento da reativação da tuberculose ¹⁵. De fato, um PPD reator representa presença de imunidade celular adequada. Como o paciente que adquire hanseníase apresenta um escape imunológico da imunidade Th1 seria de se esperar também um PPD mais frequentemente negativo pela relativa anergia dos pacientes com hanseníase.

A avaliação da expressão gênica de citocinas em células mononucleares periféricas demonstrou que pacientes imunossuprimidos apresentavam uma regulação aumentada da IL-17A. A IL-17 vem sendo intimamente relacionada com a ocorrência da neurite hansênica. Inclusive, medicamentos bloqueadores da IL-17 vem se mostrando opções promissoras para o tratamento seguro da neurite hansênica ⁹. A presença de neurite clinicamente reconhecível ou não pode explicar uma maior regulação da IL-17 em pacientes com hanseníase.

7. CONCLUSÃO:

Pode-se concluir que a hanseníase é um grave problema de saúde pública em pacientes imunossuprimidos. Não existem exames de rotina para realizar o rastreio da hanseníase em pacientes imunossuprimidos e por isso o médico assistente deve estar atento e conhecer as manifestações clínicas da hanseníase. Por fim, a IL-17, um importante mediador da neurite hansênica demonstrou estar expressos positivamente em pacientes com hanseníase e imunossuprimidos.

8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. BAHIA EL IDRISSE, N. e colab. **Complement activation in leprosy: a retrospective study shows elevated circulating terminal complement complex in reactional leprosy.** *Clinical and experimental immunology*, v. 184, n. 3, p. 338–346, 1 Jun 2016.
2. BOSHUIZEN, Hendrike C e colab. **Estimating incidence and prevalence rates of chronic diseases using disease modeling.** *Population health metrics*, v. 15, n. 1, p. 13, Abr 2017.
3. CAMACHO, Ivan D. e colab. **Type 1 leprosy reaction manifesting after discontinuation of adalimumab therapy.** *Archives of Dermatology*, v. 145, n. 3, p. 349–351, 2009.
4. CAMBRI, Geison e MIRA, Marcelo Távora. **Genetic Susceptibility to Leprosy-From Classic Immune-Related Candidate Genes to Hypothesis-Free, Whole Genome Approaches.** *Frontiers in immunology*, v. 9, p. 1674, 2018.
5. CERQUEIRA, Selma Regina Penha Silva e colab. **The influence of leprosy-related clinical and epidemiological variables in the occurrence and severity of COVID-19: A prospective real-world cohort study.** *PLoS neglected tropical diseases*, v. 15, n. 7, p. e0009635, Jul 2021.
6. FRADE, M.A.C. e colab. **Unexpectedly high leprosy seroprevalence detected using a random surveillance strategy in midwestern Brazil: A comparison of ELISA and a rapid diagnostic test.** *PLoS Neglected Tropical Diseases*, v. 11, n. 2, p. e0005375, 2017.
7. FROES, Luis Alberto Ribeiro e TRINDADE, Maria Angela Bianconcini e SOTTO, Mirian Nacagami. **Immunology of leprosy.** *International Reviews of Immunology*, v. 0, n. 0, p. 1–21, 2020.
8. GURUNG, P. e colab. **Diagnostic accuracy of tests for leprosy: a systematic review and meta-analysis.** *Clinical Microbiology and Infection*, v. 25, n. 11, p. 1315–1327, 2019.
9. KURIZKY, Patrícia Shu e colab. **Dramatic secukinumab-mediated improvements in refractory leprosy-related neuritis via the modulation of T helper 1 (Th1) and T helper 17 (Th17) immune pathways.** *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, v. 54, p. e03362021, 2021.
10. LASTÓRIA, Joel Carlos e DE ABREU, Marilda Aparecida Milanez Morgado. **Leprosy: A review of laboratory and therapeutic aspects - Part 2.** *Anais Brasileiros de Dermatologia*, v. 89, n. 3, p. 389–401, 2014a.
11. LASTÓRIA, Joel Carlos e DE ABREU, Marilda Aparecida Milanez Morgado. **Leprosy: Review of the epidemiological, clinical, and etiopathogenic aspects - Part 1.** *Anais Brasileiros de Dermatologia*, v. 89, n. 2, p. 205–218, 2014b.
12. LECAROS, C. e colab. **The incidence of psoriasis in Chile: an analysis of the National Waiting List Repository.** *Clinical and experimental dermatology*, v. 46, n. 7, p. 1262–1269, 1 Out 2021.
13. MARTINS GOMES, C. e colab. **The risk of leprosy in patients using immunobiologics and conventional immunosuppressants for the treatment of**

- dermatological and rheumatological diseases: a cohort study.** Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology, v. 35, n. 1, p. e21–e24, 2021.
14. MINISTÉRIO DA SAÚDE DO BRASIL, S V S. **PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS DA HANSENÍASE.** . [S.l: s.n.], 2022.
 15. MINISTÉRIO DA SAÚDE DO BRASIL, S. M. **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Psoríase.** [S.l: s.n.], 2020.
 16. MONOT, Marc e colab. **On the origin of leprosy.** Science (New York, N.Y.), v. 308, n. 5724, p. 1040–1042, Maio 2005.
 17. NAAFS, Bernard e VAN HEES, Colette L.M. **Leprosy type 1 reaction (formerly reversal reaction).** Clinics in Dermatology, v. 34, n. 1, p. 37–50, 2016.
 18. NASCIMENTO, Andrade Elaine Silva e colab. **Antimicrobial Resistance among Leprosy Patients in Brazil: Real-World Data Based on the National Surveillance Plan.** Antimicrobial Agents and Chemotherapy, v. 66, n. 5, p. e02170-21, 18 Abr 2022.
 19. NOGUEIRA, Lais Bastos e colab. **Non-tuberculous cutaneous mycobacterioses.** Anais brasileiros de dermatologia, v. 96, n. 5, p. 527–538, 2021.
 20. PARISI, Rosa e colab. **Global epidemiology of psoriasis: a systematic review of incidence and prevalence.** The Journal of investigative dermatology, v. 133, n. 2, p. 377–385, 2013.
 21. SCHMITZ, Veronica e DOS SANTOS, Jéssica Brandão. **COVID-19, leprosy, and neutrophils.** PLoS neglected tropical diseases, v. 15, n. 1, p. e0009019, Jan 2021.
 22. SEVILHA-SANTOS, Lais e CERQUEIRA, Selma Regina Penha Silva e GOMES, Ciro Martins. **Standardization of SYBR Green-Based Real-Time PCR Through the Evaluation of Different Thresholds for Different Skin Layers: An Accuracy Study and Track of the Transmission Potential of Multibacillary and Paucibacillary Leprosy Patients.** Frontiers in Microbiology . [S.l: s.n.]. SHEPARD, C. C. **The first decade in experimental leprosy.** Bulletin of the World Health Organization, v. 44, n. 6, p. 821–827, 1971.
 23. WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Weekly epidemiological record.** Weekly epidemiological record, v. 95, n. 36, p. 417–440, 2020.
 24. WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Weekly epidemiological record: Leprosy.** Weekly epidemiological record, v. 96, n. 36, p. 421–444, 2021.
 25. WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Weekly epidemiological record Relevé épidémiologique hebdomadaire.** v. 94, p. 389–412, 2019.
 26. WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Weekly epidemiological record Relevé épidémiologique hebdomadaire.** World Health Organization, v. 98, p. 409–430, Set 2023.
 27. WORLD HEALTH ORGANIZATION, W H O. **Weekly epidemiological record.** v. 97, n. 36, p. 429–452, 2022.