



UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA

HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DE BRASÍLIA

SERVIÇO DE DERMATOLOGIA

Relação entre a vacina BCG e a COVID-19 nos pacientes com Hanseníase

Aluna: Débora Vilela Cunha

Orientadores: Prof.^a Patrícia Shu Kurizky e Prof.^o Ciro Gomes

Brasília – DF

2022



UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA

HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DE BRASÍLIA

SERVIÇO DE DERMATOLOGIA

Relação entre a vacina BCG com a COVID-19 nos pacientes com hanseníase

Aluna: Débora Vilela Cunha

Orientadores: Prof.^a Patricia Shu Kurizky e Prof.^o Ciro Gomes

Monografia apresentada na conclusão do programa de residência médica em Dermatologia no Hospital Universitário de Brasília em 2022.

Brasília – DF

2022



UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA
HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DE BRASÍLIA
SERVIÇO DE DERMATOLOGIA

Dedicatória

Dedico o trabalho aos meus pais, irmãos, sobrinhos e amigos por todo apoio e suporte.

Aos professores que contribuíram no meu aprendizado e formação da dermatologia.



UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA
HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DE BRASÍLIA
SERVIÇO DE DERMATOLOGIA

Agradecimentos

Gratidão à Deus, por sempre estar presente na minha vida e por me dar forças para continuar realizando o melhor trabalho a cada dia.
profissional.

Agradeço especialmente aos meus mestres Prof.^a Patrícia Shu Kurizky e Prof.^o Ciro Martins Gomes pela oportunidade de me orientarem na conclusão deste trabalho e por me ensinarem tanto sobre a dermatologia. São exemplos a serem seguidos em relação à solidariedade, competência, dedicação e comprometimento. Tenho orgulho por terem sido meus professores.

Aos meus pais Adelson Rodrigues Cunha e Maria de Fátima Vilela, por me proporcionarem a vida, me fornecer todo suporte, apoio, cuidado e dedicação. Sem palavras para demonstrar toda gratidão que tenho por eles. Que eu possa honrar pai e mãe a cada dia.

Aos meus irmãos Tatiana, Rafael, Thaís, Lorena e Marjory por me apoiarem e estarem ao meu lado em todos os momentos. Agradeço ao Bruno por todo apoio e paciência. Agradeço aos meus sobrinhos Joaquim, Elisa, Laura e Benjamim, por me proporcionarem tanta alegria e amor.

Aos amigos da residência por me apoiarem em um momento tão desafiador da minha vida, onde exige dedicação e ao mesmo tempo força e coragem para continuar.

Gratidão especial aos professores que nos orientam no aprendizado da dermatologia e por compartilharem tanto conhecimento como a Dra Carmen Déa Ribeiro de Paula, Dra Izelda Costa, Dra Gladys Aires, Dra Ana Maria Costa Pinheiro, Dra Bárbara Uzel, Dra Mariana Cesetti, Dra Jorgeth Motta, Dra Jussara Carneiro, Dra Jussara Capita, Dr André Moreira, Dra Andressa Alcântara, Dr Fernando Espírito Santo, Dr Alessandro Guedes, Dr Fernando Adolfo, Dr Gustavo Takano e Dr Eduardo Botelho.

Agradeço a todos os profissionais e pacientes que contribuíram para a minha formação.



UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA
HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DE BRASÍLIA
SERVIÇO DE DERMATOLOGIA

Sumário

1. Resumo.....	5
2. Introdução.....	6
3. Objetivos.....	8
4. Metodologia.....	8
5. Resultados.....	11
6. Discussão.....	16
7. Conclusão.....	19
8. Referências.....	20

1. Resumo

Introdução: A vacina com o Bacilo Calmette-Guerin (BCG) e algumas outras vacinas induzem alterações metabólicas e epigenéticas que aumentam a resposta imune inata a infecções subsequentes, um processo denominado imunidade treinada. Estudos anteriores relataram sobre a possibilidade dos efeitos protetores da vacina BCG contra infecção por síndrome respiratória aguda grave por coronavírus 2 (SARS-CoV-2), por reduzir a viremia após exposição a SARS-COV-2, consequentemente menor gravidade do COVID-19 e recuperação mais rápida. Pacientes com hanseníase e contactantes representam um modelo interessante para avaliar a ocorrência e gravidade da doença do COVID-19. **Objetivos:** O objetivo do estudo foi avaliar, de forma prospectiva, a influência de variáveis relacionadas à vacinação do BCG na população com hanseníase e contactantes e avaliar a ocorrência e a gravidade da COVID-19. **Metodologia:** Realizou-se um estudo de coorte prospectivo de vida real por 14 meses, no qual o principal fator de risco foram duas vacinações anteriores com BCG e o principal desfecho foi a ocorrência de COVID-19, detectada por reação em cadeia da polimerase de transcrição reversa (RT-PCR). O modelo de riscos proporcionais de Cox foi utilizado para análise principal. **Resultados:** Entre 406 pacientes incluídos, 113 foram diagnosticados com hanseníase. Durante o acompanhamento, 69 (16,99%) pacientes contraíram COVID-19. A análise de sobrevivência mostrou que a hanseníase estava associada com COVID-19 ($p < 0,001$), mas, a análise multivariada mostrou que apenas contatos domiciliares de pacientes infectados pelo SARS-CoV-2 (razão de risco (HR) = 8,04; 95% CI = 4,93-13,11), bem como a ocorrência do diabetes mellitus (HR = 2,06; 95% CI= 1,04-4,06) foram fatores de risco significativos para COVID-19. **Conclusões:** Pacientes com hanseníase são vulneráveis ao COVID-19, porque têm contato mais frequente com pacientes infectados com SARS-CoV-2, possivelmente, devido às limitações sociais e econômicas. O modelo mostrou que a vacinação da BCG não influenciou na ocorrência de COVID-19 e na gravidade da doença.

Palavras-chave: vacinação BCG, Coronavírus COVID-19, Hanseníase

2. Introdução

O novo coronavírus foi identificado no final de 2019, como a causa de um grupo de casos de pneumonia em Wuhan, uma cidade na província de Hubei, na China. A Organização Mundial da Saúde designou em fevereiro de 2020 a doença COVID-19, que significa doença do coronavírus 2019. O vírus que causa COVID-19 é denominado síndrome respiratória aguda grave coronavírus 2 (SARS-CoV-2). A COVID-19 é uma nova forma de infecção do trato respiratório que pode ser complicada por pneumonia grave e Síndrome respiratória aguda grave (SARS). Alguns indivíduos infectados com COVID-19 permaneceram assintomáticos. Uma revisão realizada antes da introdução da vacinação COVID-19 estimou que 33 por cento das pessoas com infecção por SARS-CoV-2 nunca desenvolvem sintomas (ORAN et al., 2021). Pacientes assintomáticos podem ter anormalidades clínicas objetivas, em um estudo de 24 pacientes com infecção assintomática, todos foram submetidos à tomografia computadorizada (TC) de tórax 50% apresentavam opacidades em vidro fosco típicas ou sombras irregulares e outros 20% apresentavam anormalidades de imagem atípicas (HU, SONG et al., 2020).

A maioria das pessoas desenvolve uma doença leve a moderada que é caracterizada principalmente por sintomas do trato respiratório superior. No entanto, alguns pacientes evoluem para pneumonia grave com insuficiência respiratória e até óbito, principalmente em pacientes idosos. Infecção sintomática do COVID-19 varia de leve a grave. Um relatório do Centro Chinês para Controle e Prevenção de Doenças durante os primeiros meses da pandemia incluiu aproximadamente 44.500 infecções confirmadas, desses 81% tinham a doença leve (nenhuma pneumonia ou pneumonia leve, 14% tinham doença crítica (com dispneia, hipóxia ou > 50% de envolvimento pulmonar na imagem em 24 a 48 horas) e 5% tinham doença grave (com insuficiência respiratória, choque ou disfunção de múltiplos órgãos). A taxa geral de letalidade foi de 2,3% (WU et al., 2020).

2.1 COVID-19 e hanseníase

Apesar de inconclusivos, alguns estudos indicam que administração da BCG além de consistir em um estímulo para a resposta imunológica contra hanseníase, pode ocasionar uma resposta imune para COVID-19, o que representaria uma grande redução nos agravos e na mortalidade provocados pelo novo coronavírus (MILLER et al., 2020).

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

A COVID-19 resulta em uma resposta inflamatória intensa dependente de vários mediadores, incluindo TNF e IL-6 (COOMES; HAGHBAYAN, 2020). A denominada síndrome da tempestade citocina pode resultar em inflamação pulmonar grave, levando à fibrose (COPERCHINI et al., 2020). Muitas tentativas de modular essa resposta imune errática foram tentadas com poucos sucessos (STONE et al., 2020; HORBY et al., 2021). Dados de publicações recentes demonstram que a coinfeção de SARS-CoV-2 / *M. leprae* é seguida por uma resposta intensa dependente de IL-6 e IL-12, mas, a apresentação clínica de ambas as doenças não é alterada (MORAIS JUNIOR et al., 2021).

As diferenças epidemiológicas e regionais no início da pandemia de COVID-19 apontaram para uma função protetora dos estímulos Th1 contra essa infecção viral. Alguns cientistas levantaram a possibilidade de um efeito protetor da infecção micobacteriana ou da

vacinação com Bacilo Calmette-Guérin (BCG) contra a COVID-19 (MADAN et al., 2020). A hanseníase ser uma infecção micobacteriana altamente dependente da modulação Th1/Th2 e a profilaxia da hanseníase é realizada com BCG. Portanto, alguns países com regiões endêmicas de hanseníase é um modelo interessante para testar o efeito dessas variáveis na ocorrência e na gravidade da COVID-19.

2.2 Vacina com Bacilo Calmette-Guérin (BCG)

A vacina BCG é composta por cepa de *Mycobacterium bovis* atenuada, foi desenvolvida por Albert Calmette e Camille Guérin no Institut Pasteur, Paris, em 1921, e foi implementada em diferentes países desde essa década. É a única vacina para proteção contra as formas graves da tuberculose (TB). Adicionalmente, a BCG apresenta a propriedade de imunomodulação heteróloga às infecções subsequentes causadas por outros patógenos através da indução da imunidade inata de memória (por exemplo por aumento da expressão de receptores TLR, NOD e Lectina-C, e células dendríticas, macrófagos e Natural Killer), ativação linfocitária heteróloga e macrofágica (GUPTA et al., 2020).

Devido a esses efeitos imunológicos não específicos, a BCG é utilizada no tratamento de carcinoma não invasivo de bexiga e de atopias, como a asma, em adultos. A vacinação com BCG também proporciona proteção contra a infecção pelo vírus da febre amarela em adultos (ARTS et al., 2018). Outros estudos indicam efeito protetor contra infecções por *Mycobacterium leprae*, vírus herpes simplex (HSV), papilomavírus (HPV), *Candida albicans*, *Salmonella*, *Shigella*, *Staphylococcus aureus* e *Plasmodium* sp. (CHAROENLAP et al., 2020; KUMAR & MEENA et al., 2020; YITBAREK et al., 2020).

Estudos sugerem que a BCG, através da alteração epigenética mediada por NOD2 no processo de metilação de histonas (H3K4me3) induz a imunidade adaptativa do tipo 1 clássica com formação de células T de memória, potencializa o repertório Th1/Th17, aumento de IL-6, TNF- α , IL-1 β , IL-17, IL-22 e TLR4, e a reprogramação dos monócitos (Trained immunity) para a exibição de um fenótipo efetivo, expressivo e duradouro contra a tuberculose e outras infecções, facilitando o clearance viral, clearance de células mortas ou apoptóticas, e a proteção à inflamação pulmonar (Basak et al., 2020; Covián et al., 2020; Kleen et al., 2020). Nestes estudos os pacientes vacinados com BCG apresentaram potencialização da resposta humoral e rápida soroconversão. Destaca-se uma maior produção de IFN- γ e IL-10 nos vacinados, e menor incidência de infecções respiratórias.

Medzhitov e Janeway definiram imunidade inata como um sistema de respostas imunes rápidas que estão presentes desde o nascimento e não adaptadas como resultado da exposição a microrganismos, em contraste com as respostas dos linfócitos T e B no sistema imunológico adaptativo (JUNQUEIRA-KIPNIS et al., 2020). O sistema imunológico inato apresenta uma resposta rápida e protege o indivíduo desde a exposição do microrganismo até o surgimento das respostas adaptativas iniciais. Trabalhos demonstraram que os macrófagos podem ser "preparados" para expressão aprimorada de mecanismos microbicidas e morte de patógenos por exposição a componentes microbianos, como lipopolissacarídeo (LPS) (LOUVISON et al., 2013). As células do sistema imunológico inato podem ser treinadas por infecção anterior, exposição a vacinas como o bacilo Calmette-Guérin (BCG) ou contato com componentes microbianos como LPS para que tenham uma resposta aprimorada contra o patógeno. O treinamento das células de defesa é conferido pela reprogramação epigenética das vias transcricionais, não pela recombinação genética (ORAN et al., 2013). Os monócitos e neutrófilos treinados tem uma vida útil curta, mas as células-tronco hematopoiéticas da medula podem manter a memória epigenética de infecções anteriores e são de longa duração, com propriedades de autorrenovação das células imunes inatas (WU et al., 2020). A imunidade inata treinada tem o potencial de auxiliar em terapias de câncer, paralisia imune associada à sepse e

talvez até mesmo resistência a novos surtos virais, como o de SARS-CoV-2 (MEYEROWITZ-KATZ et al., 2020). Estudos epidemiológicos em grande escala sugerem que os programas nacionais de vacinação BCG reduzem a mortalidade de COVID-19 (LEVIN et al., 2020).

3. Objetivos

- Analisar efeito protetor da vacina BCG contra a COVID-19 ou contra o desenvolvimento de formas graves desta doença;
- Avaliar o risco para o desenvolvimento da COVID-19 e o risco para o desenvolvimento de complicações graves da COVID-19 em pacientes sujeitos à infecção por *M. leprae* e naqueles vacinados com uma ou duas doses de BCG em estudo prospectivo de coorte.

4. Metodologia

O estudo foi realizado no serviço de hanseníase do Hospital Universitário de Brasília (HUB), que é responsável por atender mais de 60% dos casos de hanseníase em uma região com mais de 3 milhões de habitantes e também é responsável pelo diagnóstico diferencial de todos os casos referenciados de unidades secundárias e primárias de saúde (FRADE et al., 2017).

Realizou-se um estudo prospectivo de coorte com duração de 14 meses. Acompanhou os pacientes de março de 2020 até abril de 2021. A principal variável analisada foi a aplicação prévia de duas vacinas BCG, utilizadas apenas para a profilaxia dos contactantes domiciliares com hanseníase. O principal desfecho pesquisado foi a contaminação dos pacientes com o COVID-19, através do exame (RT-PCR) detectada por transcrição reversa da reação em cadeia de polimerase (RT-PCR).

Foram incluídos pacientes atendidos no serviço de dermatologia do HUB de março a maio de 2020 e foram acompanhados durante 14 meses. Foram excluídos pacientes com diagnóstico prévio de COVID-19 e aqueles que utilizaram qualquer imunossupressor, exceto aqueles utilizados para tratar reações hansênicas, como prednisona.

Não foi analisado sobre efeito protetor da vacina para COVID-19, porque no início do estudo a vacina não estava disponível.

Na primeira entrevista, os pacientes foram convidados a participar do estudo e foram coletadas informações demográficas e clínicas relacionadas à hanseníase. Os pacientes foram avaliados mensalmente, por meio de consulta médica presencial, pela avaliação de prontuários eletrônicos ou por telefone, com o objetivo de coletar informações relacionadas aos desfechos pesquisados, incluindo ocorrência de COVID-19 e existência de complicações.

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

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

A hanseníase prévia foi considerada aos pacientes que já concluíram o tratamento para hanseníase. Qualquer paciente com suspeita de ter reações tipo I ou tipo II foi avaliado

mensalmente ou com maior frequência por um dermatologista, por um enfermeiro especializado e pelo serviço de fisioterapia do HUB.

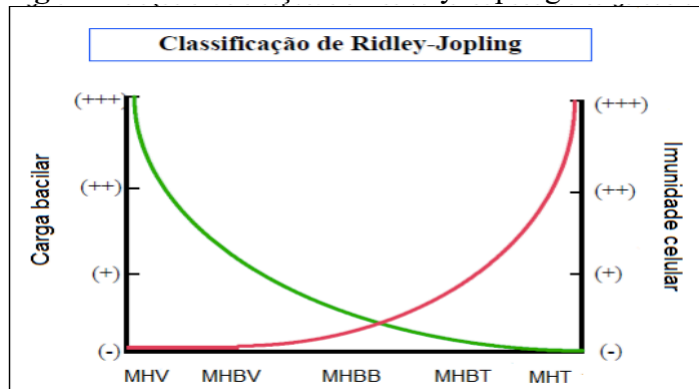
O contactante domiciliar de um paciente com hanseníase foi definido como qualquer pessoa que tenha convivido no mesmo domicílio nos últimos 5 anos com um caso de hanseníase confirmado (BRASIL, 2016).

O sistema de classificação de incapacidade da OMS foi utilizado para classificação de sequelas (Graus de Incapacidade física – GIF – 1, 2 e 3) (BRANDSMA; VAN BRAKEL, 2003).

A classificação da hanseníase seguiu os critérios de Ridley e Jopling modificado e os pacientes foram classificados nas seguintes formas:

- Hanseníase indeterminada;
- Hanseníase Tuberculóide;
- Hanseníase Borderline-Tuberculóide;
- Hanseníase Borderline-Borderline;
- Hanseníase Borderline-Virchowiana;
- Hanseníase Virchowiana

Figura 1 – Classificação de Ridley-Jopling



Fonte: Adaptado de Goulart *et al.* (2002).

4.1 Confundidores

As variáveis avaliadas como possíveis fatores de confusão e que poderiam influenciar no desfecho da contaminação com COVID-19 e gravidade da doença foram idade, sexo, profissão, comorbidades como obesidade, hipertensão, diabetes, tabagismo, etilismo, distanciamento social e contato intradomiciliar com um caso confirmado de COVID-19.

A adoção de proteção individual contra COVID-19 foi definida de acordo com os seguintes critérios:

- 1. Proteção individual adequada:** pacientes que relataram ter recebido orientações adequadas e cumpriram integralmente as recomendações relacionadas ao uso de máscara em ambientes públicos, álcool gel e lavagem frequente das mãos;
- 2. Distanciamento social:** Cumprimento integral das recomendações locais, não participaram de atividades laborais ou de lazer não permitidas pelos decretos locais em vigor.

Variáveis adicionais relacionadas a condições étnicas, sociais e econômicas também foram investigadas. As diferentes etnias foram classificadas de acordo com o Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), conforme relatado pelo avaliado.

4.2 Desfechos alternativos

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

4.3 Análise estatística

Inicialmente, para a exposição principal (fator de risco principal), exposição secundária e possíveis fatores de confusão, riscos relativos não ajustados (RRs), razão de riscos (HRs), teste *log-rank*, testes de sobrevivência, e as avaliações pelo método de Kaplan-Meier foram realizadas para detectar qualquer possível influência sobre a ocorrência de COVID-19.

Dados faltantes, embora escassos, foram retirados da análise estatística e considerados como resultado negativo para os cálculos brutos de frequência e porcentagem.

Para a exposição principal foi construído um modelo hierárquico no qual a ocorrência de COVID-19 foi definida como desfecho principal. O modelo foi formado por variáveis independentes consideradas clinicamente relevantes para a ocorrência de COVID-19. Esta decisão foi realizada por 2 dermatologistas especialistas. As seguintes variáveis foram incluídas em um modelo de três blocos, em ordem crescente de relevância para o desfecho: 1. sexo, idade, hipertensão e obesidade; 2. diabetes, abuso de drogas e uso de talidomida; e 3. uso de corticosteroide, clofazimina e dapsona, diagnóstico de hanseníase, contato intradomiciliar positivo com COVID-19 e número de doses de BCG recebidas. Para a exposição principal e para exposições secundárias, foram calculados os HRs utilizando um modelo de riscos proporcionais de Cox, com a proporcionalidade testada usando resíduos de Schoenfeld apoiados por inspeção visual de parcelas log-log.

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

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

4.4 Tamanho da amostra

O cálculo do tamanho da amostra foi limitado pela escassez de dados prévios comparando variáveis relacionadas à hanseníase com a ocorrência de COVID-19. Antes do

recrutamento, considerou-se que a única variável adequada para o cálculo do tamanho da amostra era a vacinação BCG (MADAN et al., 2020). Isso garantiria validação externa e generalização relacionada à vacinação BCG e à ocorrência de COVID-19 de acordo com o poder e a probabilidade utilizados no cálculo a seguir.

Considerou-se, arbitrariamente, que 50% dos pacientes com menos de duas vacinações BCG desenvolveriam COVID-19 e, que apenas 35% dos pacientes com duas vacinações desenvolveriam infecção SARS-CoV-2 sintomática (1-alfa = 95; 1-beta = 80%; tamanho relativo de casos / controles = 1) (SULLIVAN; DEAN; SOE, 2009). O cálculo do tamanho da amostra resultou em um mínimo de 405 pacientes, o que já incluía um adicional de 10% adicionado ao tamanho da população pretendida, para evitar os efeitos das perdas.

As demais associações foram avaliadas no universo de pacientes incluídos no estudo, garantindo validação interna. A validação externa das variáveis restantes foi analisada por meio de uma estratégia exploratória com análise *post hoc*.

4.5 Ética

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

O presente estudo não apresentou conflito de interesse.

4.6 Declaração de financiamento

Este estudo foi parcialmente financiado pela Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES) – Código Financeiro 001.

5. Resultados

O estudo analisou 423 pacientes, mas foram excluídos do estudo 17 pessoas, devido diagnóstico de COVID-19 prévio (12 pessoas) e imunossuprimidos (5 pessoas).

Foram incluídos 406 indivíduos, desses 113 pacientes tinham hanseníase ativa; 153 pacientes eram contactantes intradomiciliares de pacientes com hanseníase (HHC) e 140 foram classificados como controles.

Os pacientes com hanseníase ativa foram classificados da seguinte forma: 1 paciente tinha hanseníase indeterminada, 12 tinham hanseníase tuberculóide-tuberculóide, 20 apresentaram hanseníase tuberculóide-dimorfa, 35 apresentaram hanseníase dimorfa-dimorfa, 26 apresentaram hanseníase dimorfa-virchowiana e 19 apresentaram hanseníase virchowiana-virchowiana.

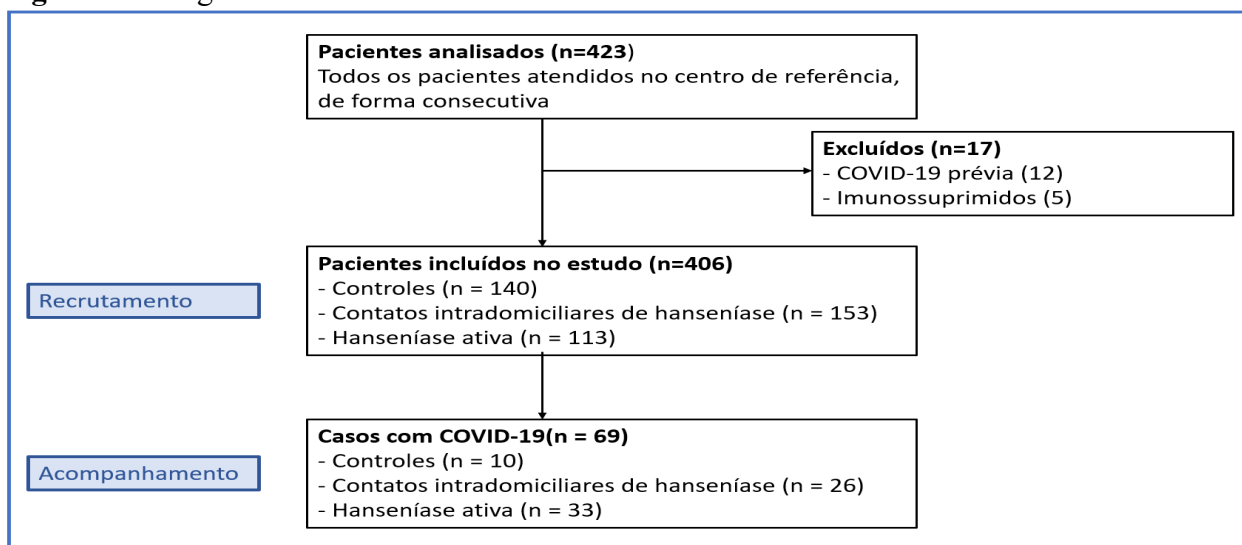
O grupo controle foi composto por 93 pacientes com dermatose alérgica localizada (eczema numular, dermatite de contato e pitiríase alba), 12 pacientes com micose superficial e 35 pacientes com neuropatia de origem axial ou traumática.

Durante o período de acompanhamento dos 406 pacientes, 69 (16,99%) desenvolveram COVID-19 confirmado por RT-PCR (Figura 2).

A frequência de casos confirmados de COVID-19 foi maior em pacientes com hanseníase ativa com 33 casos (29,20%). Os contactantes intradomiciliares de hanseníase foram 26 casos (16,99%) e no grupo controle foram 10 casos (7,14%) (Tabela 1) (Figura 2).

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

	Controle (n = 140)	Hanseníase HHC (n = 153)	Hanseníase ativa (n = 113)	Valor P †
Exposições COVID-19				
Proteção pessoal	125 (89,29%)	147 (96,08%)	101 (89,38%)	0,054
Distanciamento social	134 (95,71%)	106 (69,28%)	94 (83,19%)	<0,001
Caso intradomiciliar de COVID-19	9 (6,43%)	37 (24,18%)	29 (25,66%)	<0,001
Resultados COVID-19				
Diagnóstico confirmado	10 (7,14%) (n = 10)	26 (16,99%) (n = 26)	33 (29,20%) (n = 33)	<0,001
Tempo para início (meses)	7,80 (3,22)	6,73 (3,35)	7,30 (3,21)	0,655
Duração da doença (dias)	8,30 (5,76)	11,19 (11,61)	11,73 (4,84)	0,262
Admissão de emergência hospitalar	4 (40,00%)	4 (15,38%)	8 (24,24%)	0,282
Admissão na UTI	2 (20,00%)	1 (3,84%)	4 (12,12%)	0,238
O ₂ suplementar	1 (10,00%)	1 (3,85%)	4 (12,12%)	0,508
Ventilação mecânica	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	-
Morte	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	-
A tabela mostra frequência (%) ou média (desvio padrão); n = número de pacientes; HHC = contatos domiciliares; UTI = Unidade de Terapia Intensiva † Teste qui-quadrado para variáveis categóricas (ou teste exato de Fisher se frequência ≤ 5); 1-way ANOVA ou testes de Kruskal-Wallis para variáveis contínuas				

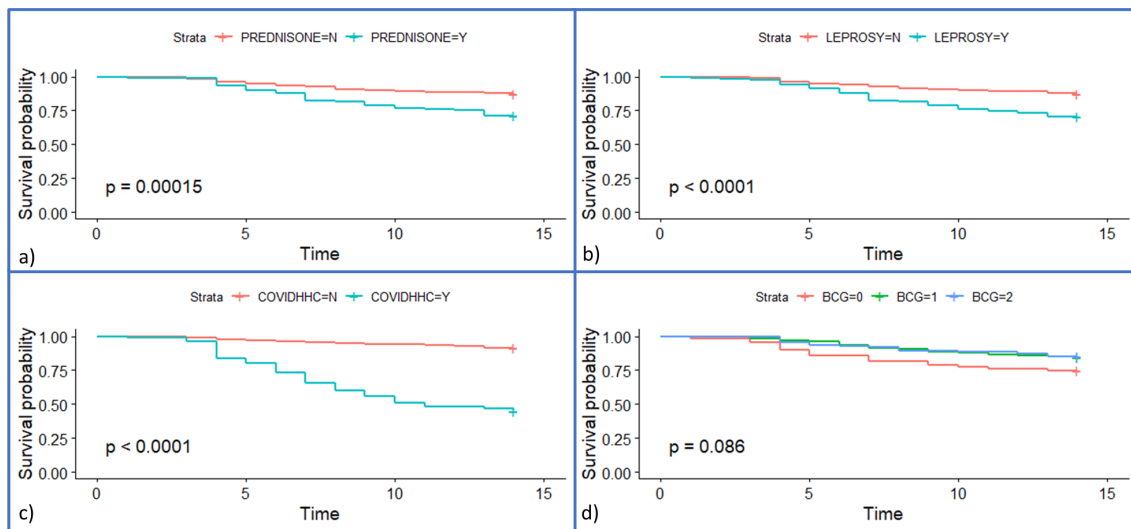
Figura 2 – Diagrama de fluxo do estudo.

5.1 Fator de risco principal - Hanseníase

Pacientes com hanseníase tiveram um risco maior de desenvolver COVID-19 do que pacientes sem hanseníase de acordo com a análise de sobrevivência não ajustada (Figura 3). Contudo, o modelo hierárquico mostrou que esse risco provavelmente estava relacionado a uma exposição mais frequente a contatos intradomiciliares infectados com SARS-CoV-2. Na verdade, os pacientes com hanseníase foram expostos com mais frequência aos contactantes domiciliares infectados por Sars-CoV-2 ($n = 29/113$ (25,66%)) do que pacientes sem hanseníase (contactantes intradomiciliares de hanseníase + controles; $n = 46/293$ (15,69%)) ($p < 0,001$). Ao analisar o HR para ocorrência de COVID-19 em pacientes com hanseníase *versus* pacientes não hansenianos (contactantes intradomiciliares de hanseníase + controles), ajustando esses resultados apenas para o histórico de contato intradomiciliar com COVID-19, constatou-se que a hanseníase ainda influenciou na ocorrência dessa infecção viral (HR = 2,08; 95% CI= 1,29-3,36).

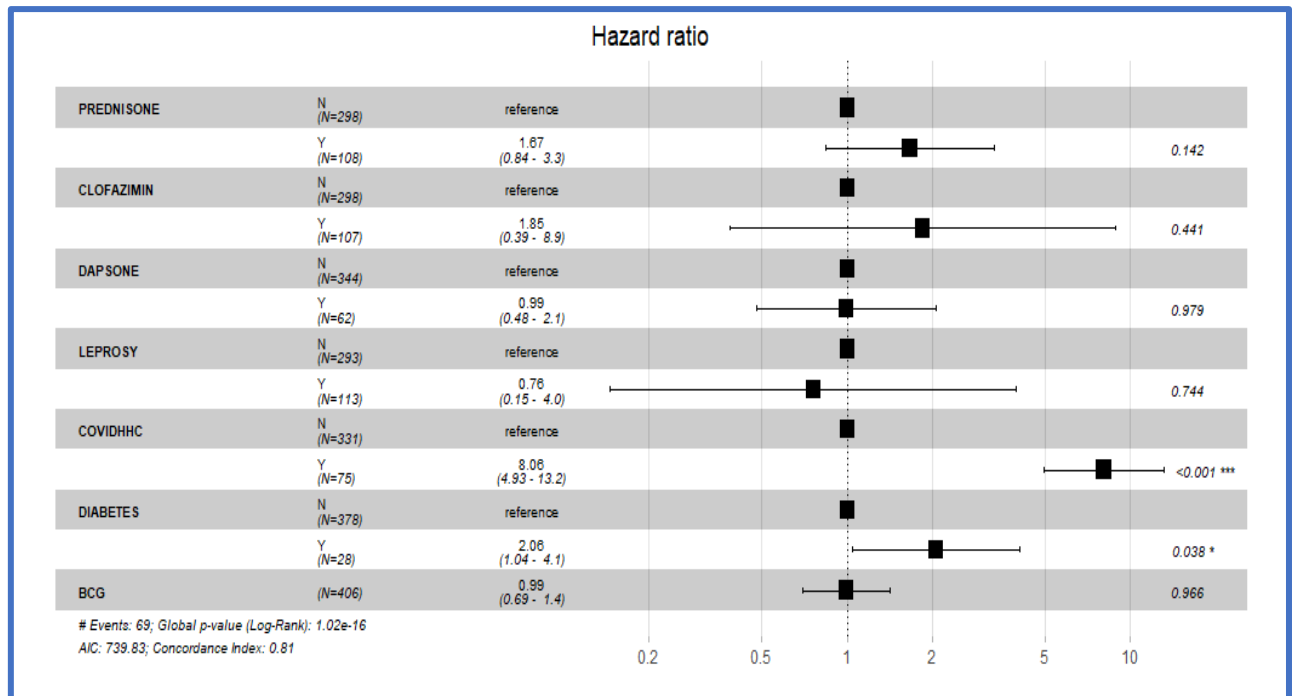
Finalmente, o modelo de risco proporcional hierárquico de Cox predefinido mostrou que uma história positiva de um contactante intradomiciliar positivo para COVID-19 foi um fator de risco significativo para a ocorrência de COVID-19 (HR = 8,04; 95% CI= 4,93-13,11). Diabetes mellitus também aumenta o risco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

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



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

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



5.2 Análise exploratória

Na análise não ajustada com grupos controles como referência, o HRs correspondente para ocorrência da COVID-19 foi de 2,55 (95% CI = 1,23-5,28) para contatos intradomiciliares de hanseníase e 4,62 (95% CI= 2,28-9,38) para hanseníase ativa (Tabela 2). Apenas pacientes com hanseníase ativa apresentaram um maior risco de COVID-19 em um modelo exploratório totalmente ajustado (HR = 2,91; 95% CI = 1,33-6,32) (Tabela 2).

Nesta análise exploratória totalmente ajustada, semelhante ao modelo hierárquico principal, não houve evidência de efeitos protetores de uma ou duas doses da BCG em comparação com o grupo que não tomou nenhuma dose da BCG.

O contato intradomiciliar de COVID-19 aumentou o risco de COVID-19 em mais de 7 vezes (HR = 7,43 (IC 95% = 4,35-12,68)) (Tabela 2).

Tabela 2 – Análise exploratória do status da hanseníase, quantidade de doses da vacina BCG e contato domiciliar de COVID com o risco de ter COVID-19 confirmado. (N = 406)

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

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

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

Tabela 3 – Porcentagem dos casos confirmados de COVID-19 em relação a quantidade de doses da vacina BCG

COVID-19 confirmado	
BCG	
0 dose	25,35%
1 dose	15,45% (p = 0,048)
2 doses	14,84% (p= 0,058)

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

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

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

6. Discussão

A infecção sintomática do COVID-19 varia de leve a grave. Um relatório do Centro Chinês para Controle e Prevenção de Doenças durante os primeiros meses da pandemia incluiu aproximadamente 44.500 infecções confirmadas. Desses 81 por cento apresentaram doença leve (nenhuma pneumonia ou pneumonia leve), 14 por cento apresentaram doença crítica (com dispneia, hipóxia ou > 50% de envolvimento pulmonar na imagem em 24 a 48 horas) e 5 % doença grave (com insuficiência respiratória, choque ou disfunção de múltiplos órgãos). A taxa geral de letalidade foi 2,3 por cento (WU et al., 2020).

A taxa de letalidade representa o número de mortos por COVID-19 em relação aos casos confirmados, como existem infecções assintomáticas ou com manifestações leves muitos casos são diagnosticadas, portanto, a taxa de letalidade é superestimada (MEYEROWITZ-KATZ et al., 2020).

A taxa de mortalidade estimada aumentou exponencialmente com a idade (0,002 por cento aos 10 anos, 0,01 por cento aos 25, 0,4 por cento aos 55, 1,4 por cento aos 65, 4,6 por cento aos 75, 15 por cento aos 85 e > 25 por cento aos ≥90 anos). Taxas de

mortalidade intra-hospitalar podem ser mais altas em ambientes com recursos limitados, um estudo com 10 países na África, com hospitais com poucos recursos a taxa de mortalidade intra-hospitalar em 30 dias após admissão em cuidados intensivos foi de 48 por cento. A mortalidade foi associada a comorbidades subjacentes, bem como a escassez de recursos (LEVIN et al., 2020).

Além da elevada taxa de mortalidade do COVID-19, o período da pandemia é marcado por excesso de mortalidade de outras condições devido a atrasos no atendimento, sistemas de saúde sobrecarregados e determinantes sociais da saúde (WOOLF et al., 2021).

Estudos identificaram respostas de células T CD4 e CD8 específicas para SARS-CoV-2 em pacientes que se recuperaram de COVID-19 e em indivíduos que receberam vacinação com COVID-19, o que sugere o potencial para uma resposta imune celular durável. (DAN; MATEUS et al., 2021).

Após a infecção com SARS-CoV-2, a maioria dos pacientes desenvolve anticorpos séricos detectáveis para o domínio de ligação ao receptor da proteína de pico viral e atividade neutralizante associada. No entanto, a magnitude da resposta do anticorpo pode estar associada à gravidade da doença, e os pacientes com infecção leve podem não ter anticorpos neutralizantes detectáveis. Os anticorpos neutralizantes geralmente diminuem ao longo de vários meses após a infecção, embora estudos tenham relatado atividade neutralizante detectável em até 12 meses. Os anticorpos neutralizantes estão associados a um risco reduzido de reinfeção de SARS-CoV-2 (CRAWFORD et al., 2021).

Um estudo observou que a indivíduos vacinados com BCG ao nascimento entre 1979 e 1981 e aqueles não vacinados nascidos entre 1983 e 1985 não apresentaram distinção em relação a incidência e gravidade da Covid-19, sugerindo que os efeitos imunomoduladores heterólogos da BCG reduziram com a idade e poderia não ter benefícios diretos para o combate da nova síndrome pandêmica (HAMIEL et al., 2020). Ensaio clínico randomizado está em andamento na Holanda e na Austrália para avaliar se o BCG-Danish reduz a incidência e a gravidade de COVID-19 em profissionais de saúde e o efeito que isso tem no afastamento do trabalho (CURTIS et al., 2020). Existem quatro razões principais pelas quais é muito importante seguir a recomendação da OMS de que a vacina BCG seja usada para COVID-19 apenas em ensaios clínicos randomizados. Em primeiro lugar, a vacina BCG já está em falta e o uso indiscriminado pode comprometer o suprimento necessário para proteger as crianças contra a tuberculose em áreas de alto risco. Em segundo lugar, se o BCG será eficaz permanece desconhecido: os resultados dos estudos ecológicos sugerindo menos COVID-19 em países com imunização BCG de rotina são evidências fracas porque são baseados na população em vez de dados individuais e são propensos a variáveis confundidoras. Além disso, é improvável que uma vacina BCG dada décadas atrás na infância vai melhorar o COVID-19 agora. Terceiro, se a vacina BCG não for eficaz contra COVID-19, a vacinação BCG pode gerar uma falsa sensação de segurança. Quarto, o monitoramento cuidadoso da segurança em estudos randomizados é necessário para evitar a possibilidade remota de que a regulação positiva da imunidade pelo BCG exacerbe o COVID-19 em uma minoria de pacientes com doença grave (CURTIS et al., 2020).

Desde o início da pandemia de COVID-19, a evolução do SARS-CoV-2 associada à coinfeção do *M. leprae* tem atraído grande interesse. Esse interesse justifica-se pela possibilidade de estados reacionais da hanseníase refratária durante a fase inflamatória da COVID-19 (SCHMITZ; DOS SANTOS, 2021). Além disso, estudos de laboratório sugeriram possível supressão de SARS-CoV-2 em pacientes com uma resposta imunológica celular estimulada, cuja condição pode ser alcançada após a vacinação BCG

(MADAN et al., 2020). Este é um dos primeiros estudos prospectivos baseado em dados primários coletados em uma região endêmica de hanseníase para avaliar os fatores de risco para o desenvolvimento de COVID-19.

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

Na presente análise de sobrevida, pacientes com hanseníase ativa foram mais frequentemente afetados por COVID-19 do que contactantes intradomiciliares de hanseníase e do que controles. Embora, provavelmente, fatores confundidores tenham influenciado essa associação, este resultado pode apoiar a hipótese de que a imunossupressão relativa na hanseníase pode aumentar a suscetibilidade ao SARS-CoV-2 (SAXENA et al., 2021). Se essa hipótese for verdadeira, possivelmente, os pacientes multibacilares teriam um risco maior de adquirir COVID-19, mas a amostra de pacientes com hanseníase ativa do presente estudo não foi adequada para testar esse tópico. A fim de evitar fatores de confusão, aplicou-se um modelo multivariado de riscos proporcionais de Cox projetado previamente no protocolo do estudo. O modelo principal mostrou que nenhuma característica relacionada à hanseníase ou à vacinação BCG agiu como fator de risco ou fator de proteção contra COVID-19. Alternativamente, este modelo mostrou que contato intradomiciliar com COVID-19 e a presença de diabetes eram fatores de risco para COVID-19. Embora haja a suposição de que a hanseníase não é um risco direto para COVID-19, a relevância clínica da análise de sobrevivência deste estudo não deve ser negligenciada (Figura 3), especialmente, porque uma análise post hoc da influência da hanseníase na COVID-19 mostra um intervalo de confiança de 95% muito estreito, variando de 1,62 a 4,16.

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

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

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

De acordo com os resultados de um estudo transversal anterior, a coinfeção hanseníase/COVID-19 não foi relacionada a uma maior frequência de reações hansênicas do Tipo I ou Tipo II. Os pacientes coinfectados não apresentaram mais morbidades do que os pacientes com hanseníase sem COVID-19. Embora as reações hansênicas aparentemente não tenham sido influenciadas por COVID-19, não se deve negligenciar o potencial de um estado inflamatório crônico para induzir dano neural. Um estudo anterior mostrou que os mediadores inflamatórios IL-6 e IL-12B estavam cronicamente elevados em pacientes com hanseníase que desenvolveram COVID-19 (MORAIS JUNIOR et al., 2021). Os pacientes com hanseníase representam uma população vulnerável que necessita de atenção (RATHOD et al., 2020; KURIZKY et al., 2020).

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

7. Conclusão

Conclui-se que pacientes com hanseníase podem ser vulneráveis à COVID-19, embora fatores imunológicos aparentemente não estejam envolvidos. Fatores sociais e econômicos devem ser sempre considerados para a prevenção do COVID-19, principalmente em relação ao acesso à saúde.

Diante do exposto conclui-se que existe uma relação entre o risco para o desenvolvimento da COVID-19, o risco para o desenvolvimento de complicações graves da COVID-19 e a presença de infecção por *M. leprae*. Os pacientes pesquisados que foram vacinados com uma ou duas doses de BCG não apresentaram resultados conclusivos para determinar que a BCG possa ser um fator de risco ou fator de proteção contra COVID-19. Portanto, este estudo não encontrou relação entre a vacinação da BCG com a ocorrência ou gravidade do COVID-19.

A idade foi o único fator que pode ser associado a desfechos graves em pacientes com diagnóstico de COVID-19 ($p = 0,005$).

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

A possibilidade da infecção do COVID-19 aumentar a frequência das reações hansênicas não foi possível ser avaliada neste estudo. Sendo necessário novos estudos para analisar se o estado inflamatório crônico desencadeado pelo SARS-CoV-2 pode induzir dano neural.

8. Referências

1. Curtis N, Sparrow A, TA Ghebreyesus, Mihai G Netea. **Considering BCG vaccination to reduce the impact of COVID-19.** Lancet. Vol 395 May 16, 2020.
2. O'Neill LAJ, Netea MG. **BCG-induced trained immunity: can it offer protection against COVID-19?** Nature reviews, Immunology.
3. Junqueira-Kipnis AP, Anjos LRB, Barbosa LCS. **BCG revaccination of health workers in Brazil to improve innate immune responses against COVID-19: A structured summary of a study protocol for a randomized controlled trial.** BMC (2020) 21:881
4. ANDRADE, E. S. N.; BRANDÃO, J. G.; SILVA, Juliana Souza; KURIZKY, P. S.; ROSA, P. S.; ARAÚJO, W. N.; GOMES, C. M. A systematic review and meta-analysis of studies on the diagnostic accuracy and screening of tests to detect antimicrobial resistance in leprosy. **Diagn Microbiol Infect Dis**, v.100, n.1, p.115325, 2021.
5. ANTUNES, D. E.; GOULART, I. M. B.; GOULART, L. R. Will cases of leprosy reaction increase with covid-19 infection? **PLoS Negl Trop Dis**, v. 14, p. 1-4, 2020.
6. Louvison MCP, Bersusa AAS, Bonfim JRA, et al. **Imunoterapia com onco BCG para tratamento adjuvante de câncer superficial de bexiga: parecer técnico-científico.** 31p. São Paulo: Instituto de Saúde; 2013.
7. Oran DP, Topol EJ. **The Proportion of SARS-CoV-2 Infections That Are Asymptomatic : A Systematic Review.** Ann Intern Med. 2021 May;174(5):655-662. doi: 10.7326/M20-6976. Epub 2021 Jan 22. PMID: 33481642; PMCID: PMC7839426.
8. Hu Z, Song C, Xu C, Jin G, Chen Y, Xu X, Ma H, Chen W, Lin Y, Zheng Y, Wang J, Hu Z, Yi Y, Shen H. **Clinical characteristics of 24 asymptomatic infections with COVID-19 screened among close contacts in Nanjing, China.** Sci China Life Sci. 2020 May;63(5):706-711. doi: 10.1007/s11427-020-1661-4.
9. Wu Z, McGoogan JM. **Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and**

- Prevention.** JAMA. 2020 Apr 7;323(13):1239-1242. doi: 10.1001/jama.2020.2648. PMID: 32091533.
10. Meyerowitz-Katz G, Merone L. **A systematic review and meta-analysis of published research data on COVID-19 infection fatality rates.** *Int J Infect Dis.* 2020 Dec;101:138-148. doi: 10.1016/j.ijid.2020.09.1464.
 11. Levin AT, Hanage WP, Owusu-Boaitey N, Cochran KB, Walsh SP, Meyerowitz-Katz G. **Assessing the age specificity of infection fatality rates for COVID-19: systematic review, meta-analysis, and public policy implications.** *Eur J Epidemiol.* 2020 Dec;35(12):1123-1138. doi: 10.1007/s10654-020-00698-1.
 12. African COVID-19 Critical Care Outcomes Study (ACCCOS) Investigators. **Patient care and clinical outcomes for patients with COVID-19 infection admitted to African high-care or intensive care units (ACCCOS): a multicentre, prospective, observational cohort study.** *Lancet.* 2021 May 22;397(10288):1885-1894. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00441-4.
 13. Woolf SH, Chapman DA, Sabo RT, Zimmerman EB. **Excess Deaths From COVID-19 and Other Causes in the US, March 1, 2020, to January 2, 2021.** *JAMA.* 2021 Apr 2;325(17):1786–9. doi: 10.1001/jama.2021.5199.
 14. Dan JM, Mateus J, Kato Y, Hastie KM, Yu ED, Faliti CE, Grifoni A, Ramirez SI, Haupt S, Frazier A, Nakao C, Rayaprolu V, Rawlings SA, Peters B, Krammer F, Simon V, Saphire EO, Smith DM, Weiskopf D, Sette A, Crotty S. **Immunological memory to SARS-CoV-2 assessed for up to 8 months after infection.** *Science.* 2021 Feb 5;371(6529):eabf4063. doi: 10.1126/science.abf4063.
 15. Crawford KHD, Dingens AS, Eguia R, Wolf CR, Wilcox N, Logue JK, Shuey K, Casto AM, Fiala B, Wrenn S, Pettie D, King NP, Greninger AL, Chu HY, Bloom JD. **Dynamics of Neutralizing Antibody Titers in the Months After Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Infection.** *J Infect Dis.* 2021 Feb 3;223(2):197-205. doi: 10.1093/infdis/jiaa618. PMID: 33535236; PMCID: PMC7543487.
 16. ARAÚJO, M. G. Hanseníase no Brasil. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical,** 2003. Disponível em: https://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0037-86822003000300010&script=sci_arttext&tlng=pt. Acesso em: 4 maio 2021.
 17. ARLEHAMN, C. S. L.; SETTE, A.; PETERS, B. Lack of evidence for BCG vaccine protection from severe COVID-19. **Proc Natl Acad Sci,** v. 117, 25203, LP – 25204, 2020.
 18. BRANDSMA, J. W.; VAN BRAKEL, W. H. WHO disability grading: Operational definitions. **Lepr Rev,** v. 74, p. 366-373, 2003.
 19. BRASIL. Ministério da Saúde. **Guia para o controle de Hanseníase.** Ministério da Saúde, Secretaria de Políticas de Saúde, Departamento de Atenção Básica, 2002. Disponível em:

- https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/guia_de_hanseniose.pdf. Acesso em: 4 maio 2021.
20. BRASIL. Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde. Boletim Epidemiológico. Situação epidemiológica da hanseníase no Brasil – análise de indicadores selecionados na última década e desafios para eliminação. **Bol Epidemiol.**, 44, n. 11, p. 1-12, 2013.
 21. BRASIL. Ministério da Saúde. **Hanseníase: com tratamento correto, a doença tem cura.** Blog da Saúde, Ministério da Saúde, 2015. Disponível em: <http://www.blog.saude.gov.br/index.php/entenda-o-sus/50085-hanseniose-com-tratamento-correto-a-doenca-tem-cura>. Acesso em: 4 maio 2021.
 22. BRASIL. Ministério da Saúde. **Diretrizes para a vigilância, atenção e eliminação da Hanseníase como problema de saúde pública: manual técnico-operacional.** 2016.
 23. BRASIL. **Guia prático sobre Hanseníase.** Ministério da Saúde, 2017. Disponível em: <https://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2017/novembro/22/Guia-Pratico-deHanseniose-WEB.pdf>. Acesso em: 4 maio 2021.
 24. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Guia de Vigilância Epidemiológica: Emergência de Saúde Pública de Importância Nacional pela Doença pelo Coronavírus 2019 - Vigilância de Síndromes Respiratórias Agudas COVID-19.** 5 de agosto de 2020a. 58p.
 25. BRASIL. Ministério da Saúde. **Diretrizes para diagnóstico e tratamento da COVID-19.** Publicação em 6 de abril de 2020. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde – SCTIE. Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovações em Saúde – DGITIS. Brasília-DF, 2020b. 398 p.
 26. BRASIL. Ministério da Saúde. **O que é COVID-19?** Publicação em 8 de abril de 2021. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/coronavirus/o-que-e-o-coronavirus>. Acesso em: 1 ago. 2021.
 27. COOMES, E. A.; HAGHBAYAN, H. Interleukin-6 in Covid-19: A systematic review and meta-analysis. **Rev Med Virol**, e. 2141, p. 1-9, 2020.
 28. COPERCHINI, F.; CHIOVATO, L.; CROCE, L.; MAGRI, F.; ROTONDI, M. The cytokine storm in COVID-19: An overview of the involvement of the chemokine/chemokine-receptor system. **Cytokine Growth Factor Rev**, v. 53, p. 25-32, 2020.
 29. FARGHALY, S.; MAKBOUL, M. Correlation between age, sex, and severity of Coronavirus disease-19 based on chest computed tomography severity scoring system. **Egypt J Radiol Nucl Med**, v. 52, p. 1-8, 2021.

30. FAROUK, A.; SALMAN, S. Dapsone and doxycycline could be potential treatment modalities for COVID-19. **Med. Hypotheses**, v. 140, 109768, 2020.
31. FRADE, M. A. C.; PAULA, N. A.; GOMES, C. M. et al. Unexpectedly high leprosy seroprevalence detected using a random surveillance strategy in midwestern Brazil: A comparison of ELISA and a rapid diagnostic test. **PLoS Negl Trop Dis**, v. 11, e0005375, 2017.
32. GURUNG, P.; GOMES, C. M.; VERNAL, S.; LEEFLANG, M. M. G. Diagnostic accuracy of tests for leprosy: a systematic review and meta-analysis. **Clin Microbiol Infect**, v. 25, p. 1.315-1.327, 2019.
33. HANSEN, G. A. Causes of leprosy. Translated by Pallamary P. **Int J Lepr Other Mycobact Dis.**, v. 23, p. 307-9, 1955.
34. HARBOE, M. Overview of host-parasite relations. In: HASTINGS, R. C. **Leprosy**. New York: Churchill Livingstone, 1994. p. 87-112.
35. HORBY, P.; LIM, W. S.; EMBERSON, J. R. et al. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19. **N Engl J Med**, v. 384, p. 693-704, 2021.
36. KURIZKY, P. S.; CERQUEIRA, S. R. P. S.; CUNHA, D. V. et al. The challenge of concomitant infections in the coronavirus disease 2019 pandemic era: Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection in a patient with chronic Chagas disease and dimorphic leprosy. **Rev Soc Bras Med Trop**, v. 53, e20200504, 2020.
37. LASTÓRIA, J. C.; ABREU, M. A. M. M. Leprosy: Review of the epidemiological, clinical, and etiopathogenic aspects - Part 1. **An Bras Dermatol**, v. 89, p. 205-218, 2014.
38. LIMEIRA, O. M.; GOMES, C. M.; MORAIS, O. O.; CESETTI, M. V.; ALVAREZ, R. R. A. Active search for leprosy cases in Midwestern Brazil: a serological evaluation of asymptomatic household contacts before and after prophylaxis with bacillus Calmette-Guérin. **Rev Inst Med Trop Sao Paulo**, 2013.
39. MADAN, M.; PAHUJA, S.; MOHAN, A. et al. TB infection and BCG vaccination: are we protected from COVID-19? **Public Health**, v. 185, p. 91-92, 2020.
40. MILLER, A. et al. Correlation between universal BCG vaccination policy and reduced morbidity and mortality for COVID-19: an epidemiological study. **MedRxiv**, 2020.
41. MORAES, M. O.; CARDOSO, C. C.; VANDERBORGHT, P. R.; PACHECO A. G. Genetics of host response in leprosy. **Lepr Rev.**, v. 77, p. 189-202, 2006.
42. MORAIS JUNIOR, G. S.; KURIZKY, P. S.; CERQUEIRA, S. R. P. S. et al. Enhanced IL-6 and IL-12B Gene Expression After SARS-CoV-2 Infection in

- Leprosy Patients May Increase the Risk of Neural Damage. **Am J Trop Med Hyg**, p. 1-5, 2021.
43. MURHEKAR, M. V.; BHATNAGAR, T.; SELVARAJU, S. RADE, K.; SARAVANAKUMAR, V.; VIVIAN THANGARAJ, J. W. et al. Prevalência de infecção por SARS-CoV-2 na Índia: Resultados do sorosurvey nacional, maio-junho de 2020. **Indian J Med Res.**, v. 152, p. 48-60, 2020.
 44. NERY, J. S.; RAMOND, A.; PESCARINI, J. M. et al. Socioeconomic determinants of leprosy new case detection in the 100 Million Brazilian Cohort: a population-based linkage study. **Lancet Glob Heal**, v. 7, e1226-e1236, 2019.
 45. RATHOD, S.; SUNEETHA, S.; NARANG, T. et al. Management of Leprosy in the Context of COVID-19 Pandemic: Recommendations by SIG Leprosy (IADVL Academy). **Indian Dermatol Online J**, v. 11, p. 345-348, 2020.
 46. REES, R. F. W.; YONG, D. B. The microbiology of leprosy. In: HASTINGS, R. C. **Leprosy**. 2th Edinbugh: Churchil Livingstone, 1994. p. 49-83.
 47. RIBEIRO, Mara Dayanne Alves; SILVA, Jefferson Carlos Araujo; OLIVEIRA, Sabrynna Brito. Estudo epidemiológico da hanseníase no Brasil: reflexão sobre as metas de eliminação. **Rev Panam Salud Publica**, v. 42, 2018.
 48. ROCHA, R.; ATUN, R.; MASSUDA, A. et al. Effect of socioeconomic inequalities and vulnerabilities on health-system preparedness and response to COVID-19 in Brazil : a comprehensive analysis. **Lancet Glob Heal**, p. 1-11, 2021.
 49. ROY, K.; SIL, A.; DAS, N. K.; BANDYOPADHYAY, D. Effectiveness and safety of clofazimine and pentoxifylline in type 2 lepra reaction: a double-blind, randomized, controlled study. **Int J Dermatol**, v. 54, p. 1.325-1.332, 2015.
 50. SANTOS, S. O. **Hanseníase**. Secretária da Saúde Tocantins, 2018. Disponível em: [https://saude.to.gov.br/vigilancia-em-saude/doencas-transmissiveis-e-nao-transmissi veis/hanseniase/menores-de-15-anos/](https://saude.to.gov.br/vigilancia-em-saude/doencas-transmissiveis-e-nao-transmissi%20veis/hanseniase/menores-de-15-anos/). Acesso em: 4 maio 2021.
 51. SANTOS, V. S.; QUINTANS-JÚNIOR, L. J.; BARBOZA, W. S.; ARAÚJO, A. S. A.; MARTINS-FILHO, R. P. Clinical Characteristics and Outcomes in Patients With COVID-2019 and Leprosy. **J Eur Acad Dermatology Venereol**, 2020.
 52. SANAR MEDICINA. **Os 15 tratamentos para COVID-19 mais comentados**. Publicação em 2020. Disponível em: <https://www.sanarmed.com/os-15-tratamentos-para-covid-19-mais-comentados>. Acesso em: 1 ago. 2021.
 53. SAXENA, S.; KHURANA, A.; B. S. et al. Severe type 2 leprosy reaction with COVID-19 with a favourable outcome despite continued use of corticosteroids and methotrexate and a hypothesis on the possible immunological consequences. **Int J Infect Dis**, v. 103, p. 549-551, 2021.

54. SCHMITZ, V.; DOS SANTOS, J. B. COVID-19, hanseníase e neutrófilos. **PLoS Negl Trop Dis.**, 15: e0009019, 2021.
55. SIUNIS. Universidade Federal da Bahia. **Hanseníase: o que é, causas, sinais e sintomas, tratamento, diagnóstico e prevenção.** SIUNIS, 2019. Disponível em: <https://siunis.ufba.br/hanseniasse-o-que-e-causas-sinais-e-sintomas-tratamento-diagn-ostico-e-prevencao>. Acesso em: 4 maio 2021.
56. STONE, J. H.; FRIGAULT, M. J.; SERLING-BOYD, N. J. et al. Efficacy of Tocilizumab in Patients Hospitalized with Covid-19. **N Engl J Med**, p. 1-12, 2020.
57. SULLIVAN, K. M.; DEAN, A.; SOE, M. M. OpenEpi: a web-based epidemiologic and statistical calculator for public health. **Public Health Rep**, v. 124, p. 471-474, 2009.
58. TALHARI, S.; NEVES, R. G. **Dermatologia tropical: hanseníase.** Manaus: Editora Tropical, 1997.
59. VAN BRAKEL, W. H. Peripheral neuropathy in leprosy and its consequences. **Lepr Rev.**, v. 71, p. 146-53, 2000.
60. VON ELM, E.; ALTMAN, D. G.; EGGER, M.; POCOCK, S. J.; GÖTZSCHE, P. C.; VANDENBROUCKE, J. P. The strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: Guidelines for reporting observational studies. **Int J Surg**, v. 12, p. 1.495-1.499, 2014.
61. WANG, D.; HU, B.; HU, C.; ZHU, F.; LIU, X.; ZHANG, J. et al. **Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients with 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China.** JAMA. 2020 Feb.
62. WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **Guidelines for the Diagnosis, Treatment and Prevention of Leprosy**, v. 1, p. 87, 2018.
63. YUAN, S.; YIN, X.; MENG, X. et al. Clofazimine is a broad-spectrum coronavirus inhibitor that antagonizes SARS-CoV-2 replication in primary human cell culture and hamsters. **Res Sq**, p. 1-17, 2020.
64. YUAN, S.; YIN, X.; MENG, X.; CHAN, J. F-W.; YE, Z. W.; RIVA, L. et al. A clofazimina inibe amplamente os coronavírus, incluindo o SARS-CoV-2. **Natureza**, 2021.
65. YELLOWBOOK. **COVID-19: saiba tudo sobre a epidemiologia do novo coronavírus.** 2020. Disponível em: <https://www.sanarmed.com/coronavirus-saiba-tudo-sobre-a-epidemiologia-da-covid-19-yellowbook>. Acesso em: 1 ago. 2021.
66. Medzhitov R, Janeway CA Jr. **Innate immunity: the virtues of a nonclonal system of recognition.** Cell. 1997 Oct 31;91(3):295-8. doi: 10.1016/s0092-8674(00)80412-2. PMID: 9363937.

67. Medzhitov R. **Pattern recognition theory and the launch of modern innate immunity.** J Immunol. 2013 Nov 1;191(9):4473-4. doi: 10.4049/jimmunol.1302427. PMID: 24141853.
68. Sasada M, Johnston RB Jr. Macrophage microbicidal activity. **Correlation between phagocytosis-associated oxidative metabolism and the killing of Candida by macrophages.** J Exp Med. 1980 Jul 1;152(1):85-98. doi: 10.1084/jem.152.1.85. PMID: 7400757; PMCID: PMC2185903.
69. Netea MG, Domínguez-Andrés J, Barreiro LB, Chavakis T, Divangahi M, Fuchs E, Joosten LAB, van der Meer JWM, Mhlanga MM, Mulder WJM, Riksen NP, Schlitzer A, Schultze JL, Stabell Benn C, Sun JC, Xavier RJ, Latz E. **Defining trained immunity and its role in health and disease.** Nat Rev Immunol. 2020 Jun;20(6):375-388. doi: 10.1038/s41577-020-0285-6. Epub 2020 Mar 4. PMID: 32132681; PMCID: PMC7186935.
70. Mantovani A, Netea MG. **Trained Innate Immunity, Epigenetics, and Covid-19.** N Engl J Med. 2020 Sep 10;383(11):1078-1080. doi: 10.1056/NEJMcibr2011679. PMID: 32905684.
71. Laval B, Maurizio J, Kandalla PK, Brisou G, Simonnet L, Huber C, Gimenez G, Matcovitch-Natan O, Reinhardt S, David E, Mildner A, Leutz A, Nadel B, Bordi C, Amit I, Sarrazin S, Sieweke MH. **C/EBP β -Dependent Epigenetic Memory Induces Trained Immunity in Hematopoietic Stem Cells.** Cell Stem Cell. 2020 May 7;26(5):657-674.e8. doi: 10.1016/j.stem.2020.01.017. Epub 2020 Mar 12. Erratum in: Cell Stem Cell. 2020 May 7;26(5):793. PMID: 32169166.
72. Angka L, Market M, Ardolino M, Auer RC. **Is innate immunity our best weapon for flattening the curve?** J Clin Invest. 2020 Aug 3;130(8):3954-3956. doi: 10.1172/JCI140530. PMID: 32510470; PMCID: PMC7410037.
73. Covián C, Retamal-Díaz A, Bueno SM, Kalergis AM. **Could BCG Vaccination Induce Protective Trained Immunity for SARS-CoV-2?** Front Immunol. 2020 May 8;11:970. doi: 10.3389/fimmu.2020.00970. PMID: 32574258; PMCID: PMC7227382.
74. Escobar LE, Molina-Cruz A, Barillas-Mury C. **BCG vaccine protection from severe coronavirus disease 2019 (COVID-19).** Proc Natl Acad Sci U S A. 2020 Jul 28;117(30):17720-17726. doi: 10.1073/pnas.2008410117. Epub 2020 Jul 9. Erratum in: Proc Natl Acad Sci U S A. 2020 Nov 3;117(44):27741-27742. PMID: 32647056; PMCID: PMC7395502.
75. DiNardo AR, Netea MG, Musher DM. **Postinfectious Epigenetic Immune Modifications - A Double-Edged Sword.** N Engl J Med. 2021 Jan 21;384(3):261-270. doi: 10.1056/NEJMra2028358. PMID: 33471978; PMCID: PMC8053819.