

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESPÍRITO SANTO
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM DOENÇAS INFECCIOSAS**

TAYNAH ALVES ROCHA REPSOLD

ESTUDO DA COINFECÇÃO HANSENÍASE E COVID-19

VITÓRIA – ES

2022

TAYNAH ALVES ROCHA REPSOLD

ESTUDO DA COINFECÇÃO HANSENÍASE E COVID-19

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Doenças Infecciosas do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Espírito Santo como requisito para obtenção do título de Mestre em Doenças Infecciosas.

Orientadora: Profa. Dra. Patrícia Duarte Deps
Coorientador: Prof. Dr. Simon Michael Collin

VITÓRIA – ES

2022

Ficha catalográfica disponibilizada pelo Sistema Integrado de
Bibliotecas - SIBI/UFES e elaborada pelo autor

A474e Alves Rocha Repsold, Taynah, 1990-
 Estudo da coinfeção hanseníase e Covid-19 / Taynah Alves
 Rocha Repsold. - 2022.
 131 f. : il.

 Orientadora: Patrícia Duarte Deps.
 Coorientador: Simon Michael Collin.
 Dissertação (Mestrado em Doenças Infecciosas) - Universidade
 Federal do Espírito Santo, Centro de Ciências da Saúde.

 1. Hanseníase. 2. Coinfeção. 3. Vírus. I. Duarte Deps, Patrícia.
 II. Michael Collin, Simon. III. Universidade Federal do Espírito
 Santo. Centro de Ciências da Saúde. IV. Título.

CDU: 61



UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESPÍRITO SANTO
Centro de Ciências da Saúde
Programa de Pós-Graduação em Doenças Infecciosas

PARECER ÚNICO DA COMISSÃO JULGADORA DE DISSERTAÇÃO DE
MESTRADO

O(a) mestrando(a) Taynah Alves Rocha Repsold apresentou a tese intitulada “Estudo da coinfeção hanseníase e Covid-19” em sessão pública, como requisito final para obtenção do título de Mestre em Doenças Infecciosas do Programa de Pós-Graduação em Doenças Infecciosas do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Espírito Santo.

Considerando a apresentação oral dos resultados, sua qualidade e relevância, a Comissão Examinadora decidiu (X) aprovar () reprovar a dissertação habilitando Taynah Alves Rocha Repsold a obter o Grau de Mestre(a) em Doenças Infecciosas.

Vitória, 24 de fevereiro de 2022.

Profa. Dra. Patrícia Duarte Deps

Universidade Federal do Espírito Santo – Orientador

Prof. Dr. Ricardo Tristão Sá

Universidade Federal do Espírito Santo – Titular Externo

Prof. Dr. Moises Palaci

Universidade Federal do Espírito Santo – Titular Interno



Centro de Ciências da Saúde – Av. Marechal Campos, 1468 - Bonfim, Vitória - ES | CEP 29047-105 Tel: (27) 3335-7504 |

www.doencasinfecciosas.ufes.br | ppgdi.ufes@gmail.com



UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESPÍRITO SANTO

PROTOCOLO DE ASSINATURA



O documento acima foi assinado digitalmente com senha eletrônica através do Protocolo Web, conforme Portaria UFES nº 1.269 de 30/08/2018, por
PATRICIA DUARTE DEPS - SIAPE 1349837
Departamento de Medicina Social - DMS/CCS
Em 25/02/2022 às 09:11

Para verificar as assinaturas e visualizar o documento original acesse o link:
<https://api.lepisma.ufes.br/arquivos-assinados/367886?tipoArquivo=O>



UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESPÍRITO SANTO

PROTOCOLO DE ASSINATURA



O documento acima foi assinado digitalmente com senha eletrônica através do Protocolo Web, conforme Portaria UFES nº 1.269 de 30/08/2018, por
MOISES PALACI - SIAPE 1487447
Departamento de Patologia - DPA/CCS
Em 07/03/2022 às 09:59

Para verificar as assinaturas e visualizar o documento original acesse o link:
<https://api.lepisma.ufes.br/arquivos-assinados/371513?tipoArquivo=O>



UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESPÍRITO SANTO

PROTOCOLO DE ASSINATURA



O documento acima foi assinado digitalmente com senha eletrônica através do Protocolo Web, conforme Portaria UFES nº 1.269 de 30/08/2018, por
RICARDO TRISTAO SA - SIAPE 2232954
Departamento de Medicina Social - DMS/CCS
Em 08/03/2022 às 19:31

Para verificar as assinaturas e visualizar o documento original acesse o link:
<https://api.lepisma.ufes.br/arquivos-assinados/373311?tipoArquivo=O>

AGRADECIMENTOS

Primeiramente, a Deus, por todas as bênçãos concedidas.

Em memória de meus pais, que me ensinaram o valor dos estudos, e da minha família, que me apoia e incentiva a ir sempre além.

Aos participantes do estudo.

À Dra. Patrícia Duarte Deps, professora titular do Departamento de Medicina Social e professora do Programa de Pós-Graduação em Doenças Infecciosas (PPGDI) da Universidade Federal do Espírito Santo (Ufes), por todo o incentivo, paciência, apoio, orientações e por ter se reinventado para que mantivéssemos os estudos durante a pandemia da Covid-19, mesmo diante de todos os desafios enfrentados.

Ao Prof. Dr. Simon Michael Collin, por todo o incentivo, ajuda e orientações desde o início da elaboração deste trabalho até a submissão dos artigos para as revistas.

Aos professores e funcionários do PPGDI-Ufes, por todas as aulas, orientações, atenção e dedicação.

Ao Prof. Dr. Moises Palaci, coordenador e professor do PPGDI-Ufes, pela recepção e incentivo na minha chegada ao mestrado.

Ao Prof. Dr. Marcello Dala Bernardina Dalla, médico de Família e Comunidade, pelo incentivo para o meu ingresso no mestrado.

Ao Prof. Dr. Leonardo Fontenelle, médico de Família e Comunidade, pelas sugestões e incentivo a este trabalho.

A pesquisa não seria possível sem a disponibilização de dados, oriundos de diversas instituições. Por isso, meus agradecimentos ao Dr. Ciro Martins Gomes, professor de Dermatologia da Universidade de Brasília; à Dra. Karina Demoner de Abreu Sarmenghi, Dra. Rebeca Ruppert Galarda Baptista Peixoto e Dra. Marisa Simon Brezinski, do Ambulatório de Dermatologia da Irmandade Santa Casa de Misericórdia de Vitória, sendo Dra. Marisa também servidora da Secretaria Estadual de Saúde do Espírito Santo, lotada na Vigilância Epidemiológica; ao Dr. Claudio Guedes Salgado, professor titular do Instituto de Ciências Biológicas da Universidade Federal do Pará; a Marlene Leandro dos Santos Peixoto, secretária

Executiva de Vigilância em Saúde do município de Petrolina (PE); à Dra. Seyna Ueno Rabelo Mendes, hansenologista e médica de Família e Comunidade do Serviço de Referência em Hansenologia da Secretaria Municipal de Saúde de Palmas (TO).

Às bancas de qualificação, na qual estiveram presentes Dr. Aloisio Falchetto, Dra. Kênia Valéria dos Santos e Dr. Carlos Graeff Teixeira, e de defesa, com o Dr. Moises Palaci e Dr. Ricardo Tristão Sá, pela avaliação, atenção e apontamentos.

Ao meu marido, Greg, por todo apoio e incentivo nesses 11 anos, e à nossa filha, Helena, luz e alegria nas nossas vidas.

RESUMO

Introdução: A hanseníase é uma doença infectocontagiosa espectral causada por duas espécies de micobactérias, sendo endêmica no Brasil. Já a Covid-19 é causada por um vírus que, a partir de 2020, tem sido responsável por uma pandemia, sendo o Brasil o 3º país com o maior número de casos e o 2º com o maior número total de mortes pela doença. As consequências de uma coinfeção do complexo *Mycobacterium leprae* e o SARS-CoV-2, até janeiro de 2022, não foram totalmente esclarecidas. Sabe-se que o curso crônico da hanseníase pode ser interrompido por reações hansênicas com aumento súbito de produção de citocinas pró-inflamatórias, à semelhança do que ocorre nos pacientes que apresentam as formas graves da Covid-19, conhecida como tempestade de citocinas. Tem sido sugerido que a infecção pelo SARS-CoV-2 seria um fator de risco para o desencadeamento de reação hansênica. **Objetivo:** Descrever as características clínicas e epidemiológicas de uma série de casos de coinfeção hanseníase–Covid-19. **Métodos:** Foi realizada uma série de casos em uma coorte da ocorrência da Covid-19 confirmada com RT-PCR positivo, em pessoas diagnosticadas com hanseníase em tratamento em centros de referência localizados em 5 cidades brasileiras – Belém (PA), Brasília (DF), Vitória (ES), Palmas (PA) e Petrolina (PE) – no período de 01 de março de 2020 a 20 de dezembro de 2020. Nenhum paciente recrutado para este estudo havia tomado nenhuma vacina para Covid-19. As informações foram coletadas via médico assistente, pesquisa de prontuários e entrevista telefônica com o paciente de 01 de março a até 23 de abril de 2021. **Resultados e conclusões:** Dos 1.377 pacientes em tratamento para hanseníase nos 5 centros de referência, 70 (5,1%) relataram ter tido Covid-19, entretanto, informações foram obtidas de 41 pacientes (2,98%). Dos 41 coinfectados avaliados, 19 (46,3%) eram homens e 22 (53,7%) eram mulheres, sendo a média de idade de 46,22. Do total de participantes, 1 (2,4%) tinha hanseníase indeterminada; 1 (2,4%) neural; 2 (4,9%), tuberculoide; 8 (19,5%), virchowiana e 29 (70,7%), dimorfa. Dos 41 pacientes recrutados, 26 (63,4%) estavam utilizando a Poliquimioterapia Única padrão para hanseníase, 7 (17,1%) estavam em uso de esquemas alternativos e 8 (19,5%) não estavam recebendo tratamento para a hanseníase. Quanto aos medicamentos para o tratamento das reações hansênicas, 2 (4,9%) pacientes estavam utilizando talidomida e 17 (41,5%) faziam uso de prednisona oral. Dos 41 participantes, 31 (75,6%) tinham comorbidades para quadro grave de Covid-19, a saber, hipertensão, diabetes, coronariopatia, doença renal e síndrome da imunodeficiência adquirida. Dentre os pacientes, 13 (31,7%) já apresentavam reações hansênicas diagnosticadas antes da infecção pela Covid-19, sendo 9 (22%) com reação do tipo 1, enquanto 4 (9,7%) apresentavam eritema nodoso hansênico. Como desfecho da coinfeção dos 41 pacientes, 12 (29,3%) precisaram de internação hospitalar e 6 (14,6%) foram a óbito causado pela Covid-19. Dos 6 que faleceram, todos tinham 60 anos de idade ou menos (39-60); 3 tinham comorbidades; todos estavam em tratamento para hanseníase e 1 estava tomando dose imunossupressora de corticoide sistêmico. Observou-se, ainda, que anosmia e ageusia parecem ser mais comuns em pacientes com coinfeção hanseníase–Covid-19 do que em pacientes apenas com Covid-19. Aparentemente, não houve aumento dos casos de reações hansênicas em coinfectados que não estavam em uso de corticoides sistêmicos. Em linhas gerais, a mortalidade pela Covid-19 no grupo estudado foi alta. Porém, não é possível extrapolar e concluir que as pessoas afetadas pela hanseníase têm risco maior de mortalidade pela Covid-19 em comparação com a população em geral. Para tal afirmativa, será necessário realizar

um estudo com grupo-controle com faixa etária e comorbidades semelhantes às do grupo coinfestado.

Palavras-chave: Hanseníase. Covid-19. *Mycobacterium leprae*. SARS-CoV-2. Coinfecção.

ABSTRACT

Introduction: Hansen's disease (leprosy) is an infectious disease endemic in Brazil and caused by two species of mycobacteria. Covid-19, caused by the SARS-CoV-2 virus, has caused a pandemic, with Brazil being the country with the 3rd highest number of reported cases and 2nd highest total number of reported deaths. To date (January 2022), the consequences of *Mycobacterium leprae* complex and SARS-CoV-2 co-infection have not been fully characterised. It is known that the chronic course of Hansen's disease can be interrupted by Hansen's disease reactions, involving a sudden increase in production of pro-inflammatory cytokines, superficially similar to the 'cytokine storm' that can occur in patients who have severe Covid-19. It has been suggested that SARS-CoV-2 infection might be a risk factor for triggering a Hansen's disease reactions. **Objective:** To describe the clinical and epidemiological characteristics of a series of cases of Hansen's disease and Covid-19 coinfection. **Methods:** A cross-sectional study in a cohort of Hansen's disease patients being treated at referral centres located in 5 cities Brazilian cities – Belém (PA), Brasília (DF), Vitória (ES), Palmas (PA) and Petrolina (PE) - from March 1, 2020 to December 20, 2020 where Covid-19 was confirmed by RT-PCR. None of the patients had received any Covid-19 vaccines. Data were collected by medical staff from medical records supplemented by telephone interviews with patients conducted from March 1st to April 23rd, 2021. **Results:** Of the 1,377 patients undergoing treatment for Hansen's disease, 70 (5.1%) reported having had Covid-19, of whom 41 had PCR confirmation and provided data. Of the 41 co-infected patients, 19 (46.3%) were men and 22 (53.7%) were women, with a mean age of 46 years. One patient had Hansen's disease of indeterminate form, 2 (4.9%) tuberculoid, 8 (21.9%) lepromatous, and 29 (70.7%) the borderline form. Twenty-six (63.4%) were using standard multidrug therapy (MDT) for Hansen's disease, 7 (17.1%) were using alternative regimens and 8 (19.5%) had discontinued treatment. Thirteen patients (31.7%) had Hansen's disease reactions diagnosed prior to Covid-19, 9 with type 1 reaction and 4 with type 2 reaction (erythema nodosum leprosum). Reactions were being treated using thalidomide in two patients and oral prednisone in 17 (41.5%). Comorbidities that are known risk factors for severe Covid-19 affected 31 patients (75.6%), including hypertension, diabetes, coronary artery disease, kidney disease, and (in one patient) acquired immunodeficiency syndrome. Twelve patients (29.3%) required hospitalization and 6 (14.6%) died from Covid-19 (age 39-60 years), of whom 3 had comorbidities, all were receiving MDT. One patient who died was on an alternative MDT regimen and receiving systemic corticosteroids. Anosmia and ageusia appeared to be more common symptoms in co-infected patients than in patients with Covid-19 alone. **Conclusion:** There did not appear to be an increase in frequency of Hansen's disease reactions in coinfecting patients, but mortality from Covid-19 in the study group was high. It is not possible to infer from our data whether persons affected by Hansen's disease have a higher risk of Covid-19 mortality than the general population. This question can only be answered by conducting a study with a comparison group matched on age, comorbidities and other confounders.

Keywords: Hansen's disease. COVID-19. SARS-CoV-2. Coinfection.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Fluxograma dos pacientes incluídos no estudo	53
Figura 2 – Distribuição dos pacientes de acordo com a procedência	55
Figura 3 – Distribuição dos pacientes conforme a Classificação de Madri.....	56
Figura 4 – Distribuição dos pacientes conforme a Classificação Operacional	57
Figura 5 – Motivos do uso do corticoide (prednisona)	59
Figura 6 – Meses de ocorrência da Covid-19 nos participantes da pesquisa	62

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 – Resumo das lesões cutâneas conforme a classificação da hanseníase	26
Quadro 2 – Sinais e sintomas das reações hansênicas	27
Quadro 3 – Esquema de tratamento da hanseníase	30
Quadro 4 – Drogas usadas no tratamento da hanseníase, mecanismos de ação e efeitos adversos	31
Quadro 5 – Tratamentos emergenciais aprovados pelo FDA para Covid-19	41
Quadro 6 – Séries de casos publicadas sobre a coinfeção hanseníase-Covid-19 e os casos do presente estudo.....	45
Quadro 7 – Distribuição dos pacientes que foram internados na UTI e tiveram alta hospitalar.....	66
Quadro 8 – Características demográficas e clínicas dos pacientes que evoluíram para óbito	66
Quadro 9 – Tripla coinfeção presente nos participantes da pesquisa	70

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Estatísticas descritivas relacionadas à idade dos pacientes	53
Tabela 2 – Distribuição dos pacientes conforme dados demográficos: sexo, faixa etária e local de tratamento	54
Tabela 3 – Distribuição dos pacientes conforme a Classificação Internacional Padrão de Ocupações (Isco-88)	55
Tabela 4 – Distribuição dos pacientes por formas clínicas da hanseníase conforme as classificações de Madri e Operacional	56
Tabela 5 – Distribuição dos pacientes conforme o tratamento para hanseníase	57
Tabela 6 – Esquemas terapêuticos utilizados para tratamento da hanseníase	58
Tabela 7 – Razões para interrupção da PQT em pacientes com hanseníase e Covid-19	58
Tabela 8 – Distribuição dos pacientes conforme os efeitos adversos da PQT	58
Tabela 9 – Distribuição dos pacientes conforme as reações hansênicas	59
Tabela 10 – Distribuição dos pacientes conforme o uso de corticoide	59
Tabela 11 – Distribuição dos pacientes conforme as comorbidades diagnosticadas	60
Tabela 12 – Distribuição dos pacientes conforme os medicamentos usados para hipertensão e <i>diabetes mellitus</i>	61
Tabela 13 – Distribuição dos pacientes conforme medicamentos de uso contínuo	61
Tabela 14 – Distribuição dos pacientes conforme o período da infecção pela Covid-19	62
Tabela 15 – Distribuição dos pacientes conforme os medicamentos usados durante a Covid-19	63
Tabela 16 – Análise dos pacientes que fizeram uso da hidroxicloroquina com relação à hospitalização, internação em UTI e óbitos	63
Tabela 17 – Análise dos pacientes que fizeram uso da azitromicina com relação à hospitalização, internação em UTI e óbitos	63
Tabela 18 – Distribuição dos pacientes conforme os sinais e sintomas apresentados durante a Covid-19	64

Tabela 19 – Distribuição dos pacientes conforme a internação hospitalar.....	64
Tabela 20 – Distribuição dos pacientes conforme a evolução clínica e necessidade de cuidados específicos	65
Tabela 21 – Distribuição dos pacientes de acordo com os óbitos.....	65
Tabela 22 – Resultados da associação entre “Uso de Corticoide” e “Internação hospitalar”, “Foi internado na UTI” e “Faleceu devido à Covid-19”	67
Tabela 23 – Associações entre a Classificação de Madri, o uso de corticoide sistêmico e óbitos pela Covid-19.....	67
Tabela 24 – Associações entre óbitos pela Covid-19 e comorbidades	68
Tabela 25 – Associações entre óbitos pela Covid-19 e PQT para hanseníase.....	69

LISTA DE SIGLAS

- AVC – Acidente vascular cerebral
- AVCI – Acidente vascular cerebral isquêmico
- Baar – Bacilo álcool-ácido resistente
- CD – Grupamento de diferenciação (do inglês *cluster of differentiation*)
- COVID-19 – do inglês *Coronavirus Disease 2019*
- CXCL10 – C-X-C *Motif Chemokine Ligand 10*
- DD – Dimorfa-dimorfa
- DPOC – Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica
- DT – Dimorfa-tuberculoide
- DV – Dimorfa-virchowiana
- ENH – Eritema nodoso hansênico
- EUA – Estados Unidos da América
- FDA – *Food and Drugs Administration*
- HAS – Hipertensão arterial sistêmica
- HLH – Linfo-histiocitose hemofagocítica
- HNP – Hanseníase neural primária ou pura
- IFN- γ – Interferon-gama
- Ig – imunoglobulina
- IL – Interleucina
- IVP – Insuficiência venosa periférica
- LDH – Desidrogenase Láctica
- MB – Multibacilar
- MS – Ministério da Saúde
- OMS – Organização Mundial da Saúde
- PB – Paucibacilar
- PCR – Proteína C Reativa
- PPGDI – Programa de Pós-Graduação em Doenças Infecciosas
- PQT – Poliquimioterapia

PQT-U – Poliquimioterapia Única da hanseníase

Proteína N – Nucleocapsídeo viral

Proteína S – Glicoproteína de pico

RH – Reação hansênica

RNA – Ácido ribonucléico

RT-PCR – Teste de reação em cadeia da polimerase com transcrição reversa (do inglês *Reverse transcription – polymerase chain reaction*)

SARS-CoV – *Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*

SBD – Sociedade Brasileira de Dermatologia

SBH – Sociedade Brasileira de Hansenologia

SRAG – Síndrome Respiratória Aguda Grave

Th – T helper

TNF – Fator de necrose tumoral

UTI – Unidade de Terapia Intensiva

VoC – Nova variante do SARS-CoV-2

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	22
1.1 HANSENÍASE	22
1.1.1 Epidemiologia	22
1.1.2 Classificação.....	23
1.1.3 Agente etiológico	24
1.1.4 Transmissão, período de incubação e fatores de risco.....	24
1.1.5 Manifestações clínicas.....	25
1.1.6 Reações hansênicas.....	26
1.1.7 Hanseníase neural primária ou pura.....	28
1.1.8 Definição de caso de hanseníase.....	29
1.1.9 Diagnóstico	29
1.1.10 Tratamento	30
1.1.11 Comorbidade	33
1.2 COVID-19	33
1.2.1 Epidemiologia	33
1.2.2 Agente etiológico	34
1.2.3 Período de incubação	35
1.2.4 Transmissão	35
1.2.5 A infecção	35
1.2.6 Infecções assintomáticas.....	36
1.2.7 Anosmia, disgeusia, ageusia e quimiostesia	36
1.2.8 Fatores de risco	36
1.2.9 Diagnóstico	37
1.2.10 Exames de imagem	38
1.2.11 Tratamento	39
1.2.12 Sintomas persistentes.....	42
1.3 COINFECÇÃO HANSENÍASE–COVID-19.....	42
1.4 CLOFAZIMINA E SARS-COV-2.....	46
1.5 RECOMENDAÇÕES PARA CASOS DE COINFECÇÃO HANSENÍASE–COVID-19	46
2 JUSTIFICATIVA.....	48

3 OBJETIVOS	49
3.1 OBJETIVO GERAL	49
3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	49
4 MATERIAL E MÉTODOS	50
4.1 TIPO DE ESTUDO.....	50
4.2 DATA, LOCAL E POPULAÇÃO DO ESTUDO	50
4.3 CASUÍSTICA.....	50
4.4 COLETA DE DADOS DO PRONTUÁRIO.....	50
4.5 ENTREVISTA.....	51
4.6 VARIÁVEIS ESTUDADAS	51
4.7 ANÁLISE ESTATÍSTICA DESCRITIVA	52
4.8 ASPECTOS ÉTICOS	52
5 RESULTADOS	53
5.1 CARACTERIZAÇÃO DA CASUÍSTICA.....	53
5.2 ASPECTOS DA HANSENÍASE.....	56
5.3 REAÇÕES HANSÊNICAS E TRATAMENTO	58
5.4 COMORBIDADES E MEDICAMENTOS DE USO CONTÍNUO	60
5.5 COVID-19	62
5.6 ESTUDO DE ASSOCIAÇÃO DAS VARIÁVEIS	66
6 DISCUSSÃO	72
6.1 IDADE	73
6.2 SEXO	73
6.3 FORMAS CLÍNICAS DA HANSENÍASE	74
6.4 REAÇÕES HANSÊNICAS	74
6.5 MEDICAMENTOS IMUNOSSUPRESSORES	76
6.6 AGEUSIA E ANOSMIA	78
6.7 POLIQUIMIOTERAPIA	78

6.8 CLOFAZIMINA.....	79
6.9 MEDICAMENTOS DE USO CONTÍNUO	80
6.10 MORBI-MORTALIDADE E EVOLUÇÃO CLÍNICA	81
6.11 TRIPLA COINFECÇÃO.....	83
6.12 ESTIGMA SOCIAL E COMUNICAÇÃO EM SAÚDE.....	84
6.13 NOTIFICAÇÕES DE HANSENÍASE DURANTE A PANDEMIA DE COVID-19	84
6.14 DISTANCIAMENTO SOCIAL E QUESTÕES SOCIOECONÔMICAS	85
7 CONCLUSÕES	87
7.1 COMENTÁRIOS FINAIS: LIMITAÇÕES	88
REFERÊNCIAS.....	89
APÊNDICE A – ROTEIRO DA ENTREVISTA	105
APÊNDICE B – ARTIGO DA DISSERTAÇÃO (1).....	107
APÊNDICE C – ARTIGO DA DISSERTAÇÃO (2).....	121

1 INTRODUÇÃO

1.1 HANSENÍASE

1.1.1 Epidemiologia

A hanseníase é uma doença infectocontagiosa, causada por dois agentes conhecidos, o *Mycobacterium leprae* e o *Mycobacterium lepromatosis* (HAN *et al.*, 2009). De evolução crônica, com alta prevalência no Brasil (OMS, 2020a), sua frequência é igual em ambos os sexos, porém a hanseníase virchowiana predomina no sexo masculino (BRASIL, 2020d). Em 2019, estava presente em mais de 120 países, constituindo-se em um grave problema de saúde pública em aproximadamente 20 deles (OMS, 2020a).

A doença possui maior incidência na população com condições socioeconômicas desfavoráveis, porém pode atingir todas as classes sociais (PESCARINI *et al.*, 2018), sendo que o país com o maior número de casos no mundo é a Índia, seguido pelo Brasil, onde foram notificados 13,78% (27.864) dos 202.185 casos da doença no mundo reportados à Organização Mundial da Saúde (OMS) em 2019 (BRASIL, 2020d).

Em 2020, a OMS deu início à “Estratégia Global para Hanseníase 2021-2030”, visando à detecção aprimorada dos casos em ambientes de alta e baixa cargas bacilares (OMS, 2020a). Todavia, no mesmo ano, tanto a prevalência de casos em tratamento quanto o número de casos novos registrados foram inferiores a 2019, respectivamente, de 129.192 (redução de 27,7%) e 127.396 (redução de 37,1%) (OMS, 2021c).

A queda no número de casos pode ter ocorrido devido à redução do funcionamento dos serviços de saúde e da baixa procura pela população durante o período pandêmico. Tal fato pode ter causado diminuição no número de diagnósticos e, conseqüentemente, subnotificação da doença (MARQUES *et al.*, 2021). Acredita-se que o reduzido número de casos novos diagnosticados em 2020, principalmente de casos multibacilares (MB), poderá aumentar a carga bacilar e a transmissão da

hanseníase, ocasionando aumento do número de casos ao longo desta década (OMS, 2021c; MARQUES *et al.*, 2021).

Uma análise publicada pelo MS indicou que houve redução de 44,2% das notificações de casos novos de hanseníase no ano de 2020 em comparação com 2019, com, respectivamente 16.215 e 25.880. Observou-se que a pandemia da Covid-19 prejudicou o diagnóstico e o acompanhamento dos casos de hanseníase no Brasil e que são necessárias estratégias de busca ativa para o diagnóstico precoce, bem como o desenvolvimento de ações educativas e o treinamento dos profissionais de saúde (BRASIL, 2022).

1.1.2 Classificação

Em 1953, foi proposta a Classificação de Madri para a hanseníase. Nessa classificação, a doença foi dividida em dois tipos polares, tuberculoide e virchowiano, e em dois grupos instáveis, dimorfo e indeterminado (QUAGLIATO, 1953). Na década seguinte, Ridley e Jopling (1966) propuseram uma classificação baseada na resposta imune do indivíduo e no grau de resistência do hospedeiro ao bacilo. Os autores explicaram que a forma tuberculoide se correlaciona com a forma clínica, em que a imunidade celular é capaz de conter a multiplicação do bacilo e a doença é localizada, enquanto a forma virchowiana se correlaciona com a forma clínica, em que a imunidade celular não é suficientemente competente para conter a multiplicação do bacilo, que pode invadir praticamente todos os órgãos do corpo humano. Entre estas duas extremidades, conforme os autores, encontra-se o espectro clinicamente instável, subdividido em dimorfa-tuberculoide (DT), dimorfa-dimorfa (DD) e dimorfa-virchowiana (DV).

Em 1998, a OMS passou a denominar os pacientes como multibacilares (MB), quando em qualquer sítio há índice baciloscópico positivo, com muitos bacilos em todos os tecidos acometidos (exceto o sistema nervoso central), sendo esses pacientes contagiantes. Os pacientes paucibacilares (PB), por sua vez, possuem baciloscopia negativa, ou seja, com poucos bacilos, são não contagiantes e possuem acometimento cutâneo e neural (OMS, 1998). Em 2000, devido à indisponibilidade da baciloscopia e da qualidade duvidosa de alguns resultados, a

OMS (2000) propôs uma classificação operacional para os países endêmicos, na qual os PB's são pacientes que possuem até cinco lesões, enquanto nos MB's esse número é superior.

No Brasil, o Ministério da saúde (MS) adota a classificação operacional sugerida pela OMS, classificando em PB os pacientes com até cinco lesões cutâneas, apenas um tronco nervoso acometido e baciloscopia negativa (quando disponível), ao passo que os classificados como MB's são aqueles com mais de cinco lesões cutâneas, mais de um tronco nervoso comprometido e baciloscopia positiva (BRASIL, 2017).

1.1.3 Agente etiológico

A hanseníase tem como agentes etiológicos o *Mycobacterium leprae* e o *Mycobacterium lepromatosis* (HAN *et al.*, 2008). Ambas as bactérias formam o “complexo *Mycobacterium leprae*” (SINGH, 2015), pois possuem diversas semelhanças, tais como: são bacilos álcool-ácido resistente (Baar), parasitas intracelulares obrigatórios e não são cultiváveis em meios artificiais. O *M. leprae* pode ser obtido via infecção experimental realizada em camundongos atímicos, tatus da espécie *Dasypus novemcinctus* e algumas espécies de macacos (HIRATA, 1985; OLIVEIRA; DEPS; ANTUNES, 2019).

1.1.4 Transmissão, período de incubação e fatores de risco

A principal forma de transmissão da hanseníase é inter-humana e ocorre quando uma pessoa com a forma infectante da doença, ou seja, a forma multibacilar, e sem ter iniciado o tratamento específico – com medicamentos de primeira ou segunda linha – elimina o bacilo pelas vias respiratórias, transmitindo-o para as pessoas suscetíveis (BRASIL, 2002b). Em síntese, para contrair a doença, é necessário contato íntimo e prolongado com indivíduos doentes com a forma MB que estejam sem tratamento.

O Bacilo de Hansen, como também é conhecido o *M. leprae*, apresenta alta infectividade e baixa patogenicidade e virulência. Por esse motivo, apesar de muitas pessoas poderem se infectar nas áreas endêmicas, apenas uma minoria desenvolve a doença (FITNESS *et al.*, 2004). Nos pacientes MB, o *M. leprae* é eliminado

principalmente pelas vias aéreas superiores, mas também pela pele e mucosas erosadas de qualquer parte do corpo. Há poucos relatos sobre a eliminação do bacilo pelo leite materno, suor, secreções vaginais, esperma, urina e fezes (RICHARDUS, 2016).

Nas Américas, a hanseníase tem sido considerada uma zoonose e o contato com o tatu contaminado pelo *M. leprae*, um fator de risco para hanseníase humana (CDC, 2017; TRUMAN *et al.*, 2011; DEPS; SANTOS; YAMASHITA-TOMIMORI, 2002; DEPS; ANTUNES; YAMASHITA-TOMIMORI, 2007; DEPS *et al.*, 2008; DEPS *et al.*, 2020b; DEPS; ANTUNES; COLLIN, 2021).

Pacientes com a forma PB não são considerados importantes para transmissão da hanseníase e manutenção da endemia. Em síntese, os casos MB são a fonte de infecção e a manutenção da cadeia epidemiológica da hanseníase. Vale lembrar que o período de incubação da doença varia de 2 a 7 anos (BRASIL, 2002b), uma das razões da importância do diagnóstico precoce.

1.1.5 Manifestações clínicas

Deve-se suspeitar de hanseníase em pacientes com lesões cutâneas crônicas e que não respondem ao tratamento para condições comuns ou naqueles com perda sensorial associada a espessamento neural (KUMAR; UPRETY; DOGRA, 2017). Os locais mais acometidos pela hanseníase são as áreas mais frias do corpo, tais como os olhos, mucosas, nervos periféricos, testículos e a pele – principalmente as regiões acrais (PFALTZGRAFF; RAMU, 1994).

As manifestações clínicas podem incluir: mancha (uma ou mais) hipopigmentada ou eritematosa na pele, alteração na sensibilidade cutânea, parestesia, ferimentos ou queimaduras indolores nas mãos ou pés, nódulos ou infiltração (ou edema) nos lóbulos das orelhas ou rosto, alteração na sensibilidade e aumento da espessura dos nervos periféricos – Quadro 1 (KUMAR; UPRETY; DOGRA, 2017).

Quadro 1 – Resumo das lesões cutâneas conforme a classificação da hanseníase

Forma da Hanseníase	Características das lesões cutâneas	Número e distribuição das lesões
Indeterminada	Máculas ou áreas circunscritas, hipocrômicas ou eritemato-hipocrômicas.	Até cinco lesões com distribuição assimétrica
Tuberculoide	Máculas ou placas eritemato-acastanhadas, em geral, bem delimitadas, de diversos tamanhos e formatos.	Até cinco lesões, com distribuição assimétrica.
Dimorfa-dimorfa	Placas eritematosas de formatos diversos. Placas foveolares (em “queijo suíço” com centro hipocrômico, deprimido e bordas externas imprecisas). Nódulos.	Múltiplas e extensas.
Dimorfa-tuberculoide	Máculas ou placas bem delimitadas, com contorno regular ou irregular, eritemato-acastanhada, formatos variados.	Poucas lesões mais localizadas.
Dimorfa-virchowiana	Placas e nódulos eritemato-acastanhados, ou ferruginosos.	Múltiplas e extensas.
Virchowiana	Lesões polimorfas. Máculas, manchas hipocrômicas. Manchas, pápulas, placas, nódulos e tumorações eritematosas, eritemato-ferruginosas, ou violáceas. Infiltração e/ou edema.	Múltiplas. Pode apresentar infiltração e comprometimento difuso.

Fonte: elaborada a partir de Kumar, Uprety e Dogra (2017).

Essa micobactéria é capaz de invadir a célula de Schwann ou neurolemócitos do sistema nervoso periférico. As células de Schwann dos nervos amielínicos não possuem lisossomos (BODDINGIUS, 1974) e, nos nervos periféricos, não há vasos linfáticos no perineuro e endoneuro, características importantes para a sobrevivência dos bacilos (SHETTY; RAMBHIA; KHOPKAR, 2016). A invasão nos neurolemócitos e o dano neural são responsáveis pela perda sensitiva, lesões motoras, deformidades e incapacidades (SCOLLARD, 2016).

São sinais e sintomas tardios de hanseníase: paralisia facial ou lagoftalmo, madarose, fraqueza nas mãos, perfuração e colapso da cartilagem nasal, mãos “em garra” e alteração da dinâmica normal da marcha (SCOLLARD; STRYJEWSKA; DACSO, 2020).

1.1.6 Reações hansênicas

Na hanseníase, podem ocorrer fenômenos inflamatórios, denominados reações hansênicas. Existem dois tipos de reações hansênicas (RH), a tipo 1 (RH1), também conhecida como reação reversa ou RR, e a tipo 2 (RH2), sendo o eritema nodoso hansênico (ENH) a sua forma mais comum (SCOLLARD; STRYJEWSKA; DACSO, 2020). Na RH1 há predominância da resposta imune *helper* tipo 1 (Th1) nas lesões e

soro dos que estão com altos níveis das seguintes citocinas: fator de necrose tumoral (TNF- α), interferon-gama (IFN- γ), IL-17 e quimiocina 10 do motivo CXC (CXCL10) (CHAITANYA *et al.*, 2012). Já na RH2 ocorre uma reação de hipersensibilidade humoral do tipo III, formando no sangue imunocomplexos que se depositam nos tecidos – principalmente na pele, articulações e nos rins (VAN BRAKEL; KHAWAS; LUCAS, 1994).

A RH1 é caracterizada por lesões cutâneas eritêmato-edematosas e, nela, a neurite ocorre com muita frequência, sendo responsável, muitas vezes, pela perda sensorial e motora, gerando incapacidades e deformidades. Já na RH2 ocorre o surgimento súbito e difuso de lesões cutâneas tipo pápulas e placas eritematosas, bem como de nódulos eritematosos, muitas vezes associados à manifestação sistêmica como mal-estar, febre além de neurites, artrites, sinovites, orquites e iridociclites (MAHATO; BHATTARAI; SINGH, 2020; NAAFS; NOTO, 2012).

Esses fenômenos inflamatórios podem ocorrer antes, durante e após o tratamento da hanseníase, sendo mais comuns nos pacientes das formas MB. Aproximadamente 60% das pessoas com hanseníase podem ter esse tipo de reação, a qual, em algumas situações, é atribuída ao aumento abrupto da resposta imunológica ao bacilo de Hansen (BECX-BLEUMINK; BERHE, 1992; SCHMITZ; SANTOS, 2021).

A RH1 ocorre tipicamente nos tipos DT, DD e DV. Já a RH2 é frequentemente encontrada nos grupos clínicos DV e virchowiana (SCOLLARD; STRYJEWSKA; DACSO, 2020). O resumo dos sinais e sintomas das reações hansênicas encontra-se no Quadro 2.

Quadro 2 – Sinais e sintomas das reações hansênicas

Sinal ou sintoma	Tipo 1	Tipo 2
Febre	X	X
Fadiga	X	X
Mal-estar	X	X
Neurite	X	X
Artrite	X	X
Sintomas nasofaríngeos	X	X
Simulação de alergia medicamentosa	X	X
Neuropatia de início recente	X	X
Lesões cutâneas ulceradas	X	
Mácula hiperemiada e edemaciada em lesão facial preexistente ou sobreposta a um tronco nervoso principal	X	

Endurecimento e eritema de lesões cutâneas preexistentes	X	
Edema importante em mãos e pés	X	
Artralgia	X	
Neuralgia	X	
Diminuição da sensibilidade	X	
Redução da força muscular	X	
Erupção abrupta de nódulos dolorosos		X
Linfadenopatia sensível		X
Dor generalizada		X
Orquite		X
Iridociclite		X
Sensibilidade muscular		X

Fonte: elaborada com base em Scollard, Stryjewska e Dacso (2020).

Quanto aos fatores de risco para o desenvolvimento das reações hansênicas, podem ser citados: infecções (*Influenza*, Síndrome da Imunodeficiência Adquirida – Sida, herpes, malária, febre tifoide, filariose, calazar, tuberculose, parasitose intestinal, bem como infecções cutâneas ou dentárias), gestação, vacinação, período menstrual, estresse emocional e o uso de diversos tipos de medicamentos (DAS *et al.*, 2020; NERY *et al.*, 1999; TRINDADE *et al.*, 2005).

Sabe-se que o SARS-CoV-2 afeta a interação do *M. leprae* com o organismo, devido à modificação da resposta inflamatória do sistema imunológico do indivíduo, podendo provocar a reconstituição imunológica. Por esses motivos, a infecção pelo SARS-CoV-2 tem sido considerada um possível fator de risco para o desenvolvimento de reações hansênicas (ANTUNES; GOULART; GOULART, 2020; SCHMITZ; SANTOS, 2021; DEPS; TRINDADE, 2022).

As reações hansênicas podem ocorrer na forma de hanseníase neural primária ou pura (HNP) (GARBINO, 2007, 2013), abordada a seguir.

1.1.7 Hanseníase neural primária ou pura

A hanseníase é uma doença subdiagnosticada e de acometimento neural, a qual pode gerar incapacidades, sendo a mais frequente a mão “em garra” (RAMADAN, 2001). Esses casos se configuram como HNP, que pode estar presente em 2 a 13% dos pacientes com hanseníase, caracterizando-se pelo envolvimento neural periférico sem apresentar lesões de pele (GARBINO, 2007, 2013).

O diagnóstico é realizado quando não há outro diagnóstico etiológico da neuropatia associado à ausência de lesões cutâneas oriundas da hanseníase, a baciloscopia de

raspado dérmico é negativa e há ausência de alterações histopatológicas significativas em área de pele com anestesia ou próxima ao nervo afetado (GARBINO, 2007, 2013). Quanto à lesão neural, os nervos mais acometidos são: tibial posterior (sensorial), ulnar (sensorial e motor), mediano (sensorial) e lateral poplíteo (motor) (RAMADAN, 2001).

1.1.8 Definição de caso de hanseníase

Deve-se suspeitar de hanseníase na presença de uma das seguintes características: lesão cutânea (uma ou mais) compatível com hanseníase, com a presença de alterações de sensibilidade (térmica, tátil e/ou dolorosa) ou área de pele com alterações de sensibilidade, mesmo na ausência de lesões cutâneas; presença de espessamento de nervo periférico (um ou mais) e baciloscopia positiva (OMS, 2018; DEPS; FLORIAN, 2022).

1.1.9 Diagnóstico

Para se realizar o diagnóstico da hanseníase, é fundamental proceder à anamnese e exame físico adequados. Nos países endêmicos, o diagnóstico é realizado após a observação de área de pele ou lesão cutânea com diminuição da sensibilidade e/ou presença de bacilos na lesão cutânea e/ou espessamento neural (OMS, 2018).

Na prática clínica, realiza-se o diagnóstico e classificação por meio do exame dermatoneurológico (avaliação da sensibilidade, palpação de nervos periféricos e avaliação da força muscular), pesquisa de Baar por meio da baciloscopia do raspado intradérmico e biópsia de pele ou pelo exame anatomopatológico de fragmento de pele (histopatologia) (BRASIL, 2016).

Na baciloscopia, é possível observar o *M. leprae* nos esfregaços de raspados intradérmicos das lesões hansênicas ou de outros locais, tais como: cotovelos e lóbulos auriculares. Caso o exame venha negativo, não se exclui o diagnóstico, visto que, na hanseníase, ele é clínico (BRASIL, 2002b).

Recentemente, três testes foram aprovados pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária para auxílio no diagnóstico e classificação da hanseníase e da resistência medicamentosa: teste rápido cromatográfico de fluxo lateral (ML *Flow*), NAT *Hans*

(qPCR), produzido pela Fundação Oswaldo Cruz (MORAES, 2021), e a fita *Hain* (DNA-*Strip*). Técnicas sorológicas, como o Elisa, e de fluxo lateral (ML *Flow*) detectam a presença de anticorpos da classe Ig (imunoglobulina) M anti-PGL-1 (BÜHRER *et al.*, 1998). Já os métodos baseados na reação em cadeia da polimerase, mais especificamente o qPCR, são utilizados para detectar o *M. leprae* (MARTINEZ *et al.*, 2011; MORAES, 2021). Por fim, o sequenciamento direto de fragmentos de DNA fornece dados para a vigilância em âmbitos internacional e nacional da resistência às drogas em hanseníase (OMS, 2017; BELTRÁN-ALZATE *et al.*, 2016; LAVANIA *et al.*, 2018; INTITUTE ALLIANCE AGAINST LEPROSY, [s. d.]).

1.1.10 Tratamento

A hanseníase tem cura e o tratamento, o qual, além de gratuito, é realizado de maneira ambulatorial, com poliquimioterapia (PQT) – esquema padronizado pela OMS (1982) e implementado no Brasil (1986). O esquema-padrão de PQT/OMS compreende a dose supervisionada mensal com rifampicina (600 mg), dapsona (100 mg) e clofazimina (300 mg) e, adicionalmente, os pacientes recebem *blisters* contendo as doses diárias autoadministradas compreendendo dapsona (100 mg) e clofazimina (50 mg) – Quadro 3 (OMS, 2018; BRASIL, 2017).

Desde meados de 2020, quando da publicação de novas orientações sobre o tratamento pela OMS, o MS do Brasil adotou as recomendações que igualam os esquemas com três drogas para MB e PB, sendo 12 doses em até 18 meses para os MB e 6 doses em até 9 meses para os PB (OMS, 2018). Após a ampliação do uso da clofazimina aos pacientes PB, o tratamento da hanseníase se tornou unificado, recebendo nova denominação: Poliquimioterapia Única da Hanseníase (PQT-U) (BRASIL, 2021b).

Quadro 3 – Esquema de tratamento da hanseníase

Medicamento	Adulto	Criança (cartela infantil)
Rifampicina	Dose mensal de 600 mg AS	Dose mensal de 450 mg AS
Clofazimina	Dose mensal de 300 mg AS Dose diária de 50 mg AA	Dose mensal de 50 mg AS Dose diária de 50 mg AA
Dapsona	Dose mensal de 100 mg AS Dose diária de 100 mg AA	Dose mensal de 50 mg AS Dose em dias alternados de 50 mg AA

Legenda: AS – administração supervisionada; AA – autoadministração.

Fonte: elaborado com base em Brasil (2017).

De acordo com o MS, após iniciar a PQT, a pessoa deixa de transmitir a doença, pois as primeiras doses dos medicamentos são responsáveis por fragmentar os bacilos, tornando-os incapazes de infectar outras pessoas. Portanto, o diagnóstico precoce e o tratamento adequado são fundamentais para evitar a evolução, a instalação das incapacidades físicas e para interromper a cadeia epidemiológica da doença (BRASIL, 2002b).

Caso haja intolerância ou alguma contraindicação à PQT, pode-se optar por esquemas substitutivos, com a adição dos antibióticos ofloxacino, minociclina e a claritromicina (BRASIL, 2020b). O antimicrobiano será escolhido de acordo com a tolerância do paciente e a análise dos possíveis eventos adversos – Quadro 4). No caso de impossibilidade de uso da dapsona e clofazimina, por exemplo, pode ser utilizado o esquema alternativo conhecido como ROM, composto por rifampicina, ofloxacina e minociclina (BRASIL, 2017).

Quadro 4 – Drogas usadas no tratamento da hanseníase, mecanismos de ação e efeitos adversos

Medicamento	Mecanismo de ação	Eventos adversos
Dapsona	Ação bacteriostática. Interfere na síntese de ácido fólico – principal causa de anemia.	Hemólise, anemia significativa, hepatopatia, nefropatia, agranulocitose e psicose.
Rifampicina	Potente ação bactericida. Inibe a multiplicação da síntese de RNA do <i>Mycobacterium leprae</i> .	Elevação das transaminases.
Clofazimina	Atividade antimicobacteriana e anti-inflamatória.	Descoloração da pele, ictiose, efeitos gastrointestinais, coloração rosada de urina, expectoração e suor.
Ofloxacino	Amplio espectro antibacteriano.	Tendinite, fotossensibilização, aumento do risco de aneurisma e dissecação da aorta, tonturas/vertigens, sonolência e perturbações visuais.
Minociclina	Ação bacteriostática. Inibição da síntese de proteínas bacterianas por ligação com a(s) subunidade(s) ribossomal(is) 30S e, possivelmente, com a(s) subunidade(s) ribossômica(s) 50S de bactérias suscetíveis.	Prurido, urticária, tonturas, fadiga, sonolência, artralgia, zumbido, miocardite, vasculite, fotossensibilidade da pele, erupção cutânea, diarreia, descoloração permanente dos dentes, hipoplasia do esmalte dos dentes, linfadenopatia, hipertensão intracraniana, vertigem, nefrite e febre.
Claritromicina	Antibiótico semissintético do grupo dos macrolídeos. Liga-se às subunidades ribossômicas 50S dos agentes patogênicos sensíveis, suprimindo-lhes a síntese proteica.	Aumento das transaminases, gamaglutamiltransferase, fosfatase alcalina, desidrogenase láctica (LDH) e bilirrubina total; leucopenia; alargamento do tempo de protrombina e aumento da creatinina e nitrogênio ureico.

Fonte: elaborado a partir de Brasil (2017).

Se houver reações hansênicas, indicam-se medicamentos antirreacionais. Na RH1, orienta-se a prescrição de prednisona – 1 a 2 mg/kg/dia, conforme avaliação clínica, mantendo a dose inicial até a regressão clínica do quadro reacional (BRASIL, 2002a). Podem surgir efeitos adversos após corticoterapia prolongada, com urolitíase e diversas outras alterações, como as metabólicas (intolerância à glicose, DM2, balanço nitrogenado negativo, hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia); endócrinas (supressão do eixo hipotálamo-hipófise-suprarrenal); musculoesqueléticas; hematológicas (leucocitose, linfopenia, eosinofilia e plaquetose); gastrointestinais (distensão abdominal, esofagite, predisposição a úlceras gastroduodenais, sangramento e perfuração de úlceras); cutâneas (telangiectasias, púrpuras, atrofia, estrias e hirsutismo); oftalmológicas; neurológicas (distúrbio do humor, pseudotumor cerebral e hipertensão intracraniana), cardiovasculares (hipertensão arterial sistêmica – HAS e insuficiência cardíaca congestiva – ICC); imunológicas (predisposição a infecções bem como parasitoses mais agressivas, por exemplo, a *estrongiloidíase* pulmonar) e, ainda, no balanço hidroeletrólítico (BRASIL, 2010).

Já na RH2, o medicamento de escolha é a talidomida, na dose de 100 a 400 mg/dia e, conforme a intensidade do quadro, também se orienta manter a dose inicial até a regressão clínica do quadro reacional (BRASIL, 2002a). A talidomida é contraindicada para gestantes, devido aos possíveis efeitos teratogênicos de seu uso. Em função disso, programas expressamente qualificados pela autoridade federal competente devem oferecer métodos contraceptivos às mulheres em idade fértil com qualquer doença cujo tratamento inclua talidomida (BRASIL, 2003, 2009). Os corticoides são uma opção na RH2 quando a talidomida é contraindicada. Deve-se buscar associar medicamentos que permitam o desmame deles assim que possível, tais como a pentoxifilina e a clofazimina (BRASIL, 2010).

Além da teratogenicidade, são efeitos adversos da talidomida: neuropatia periférica, constipação, sonolência, sedação, xerostomia, edema unilateral de membros inferiores, aumento do apetite, náuseas, amenorreia, tremores, diminuição da libido, potencialização da ação de alguns medicamentos (barbitúricos, álcool, clorpromazina e reserpina), ao passo que reduz a ação de outros (histamina, serotonina, acetilcolina e prostaglandinas). Em razão desses efeitos, os pacientes

em uso da talidomida devem ser orientados a não oferecer essa medicação a terceiros (BRASIL, 2014).

1.1.11 Comorbidade

As complicações pós-tratamento a longo prazo em pessoas afetadas pela hanseníase incluirão a morbidade decorrente de vários efeitos. Os efeitos fisiopatológicos primários da infecção inicial pelo *M. leprae* inicial incluem lesão nervosa, lesões nasofaríngeas, reabsorção óssea e manifestações oculares (SERAFIM *et al.*, 2020). Os efeitos secundários, por sua vez, resultam da perda da função sensório-motora (ulceração e alterações ósseas devido a infecção e trauma, rigidez e contraturas articulares e maior deterioração ocular). Por fim, há os efeitos circunstanciais sobre a saúde física e mental e, ainda, sobre o bem-estar, decorrentes do estigma e da discriminação (exclusão da família e da sociedade, redução das oportunidades de emprego) (DO ESPÍRITO SANTO *et al.*, 2020, 2021).

Uma vez que a Covid-19 tem sido considerada um possível fator de risco para o desenvolvimento de reações hansênicas (ANTUNES; GOULART; GOULART, 2020; SCHMITZ; SANTOS, 2021; DEPS; TRINDADE, 2022), a seguir, faz-se uma caracterização dessa infecção.

1.2 COVID-19

A Covid-19 é uma infecção respiratória aguda causada pelo vírus SARS-CoV-2, de elevada transmissibilidade e de distribuição global. Seus sintomas podem incluir: tosse seca, congestão nasal, cefaleia, febre, astenia, anosmia, odinofagia, diarreia, calafrios e vertigem (BRASIL, 2021b; OMS, 2021b).

1.2.1 Epidemiologia

A Covid-19 foi descrita pela primeira vez no Brasil em 26 de fevereiro de 2020, na cidade de São Paulo (SP) (BRASIL, 2020c). Em 9 de fevereiro de 2022, o país estava em terceiro lugar no mundo em relação ao número total de casos, contabilizando 26.793.497 casos (JOHNS HOPKINS, 2021). A faixa etária com

maior mortalidade é a dos idosos, representando 67,7% dos óbitos até 31 de agosto de 2021 (PODER 360, 2021).

1.2.2 Agente etiológico

O agente etiológico da Covid-19 é o SARS-CoV-2 – do inglês *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2* (LESNEY, 2020). Esse vírus pertence à ordem *Nidovirales*; à família *Coronaviridae* e ao gênero *Betacoronavirus* (ICTV, 2020). Trata-se de um vírus de RNA com uma única molécula de RNA+, assim denominada devido à sua direção no sentido 5' 3'. Possui genoma contendo menos de 30.000 nucleotídeos e cerca de 29 proteínas virais, sendo as principais a glicoproteína de pico (proteína S) e a do nucleocapsídeo viral (proteína N) (UZUNIAN, 2020).

A proteína S entra em contato com o receptor da enzima conversora de angiotensina, presente, principalmente, nas células pulmonares, e, após o encontro das duas proteínas, ocorre a fusão da membrana lipídica do vírus com a membrana da célula hospedeira, permitindo a entrada do vírus na célula. Já a proteína N é responsável por coordenar o processo de replicação viral (UZUNIAN, 2020).

No Brasil, as principais variantes responsáveis pelas infecções de Covid-19 até outubro de 2020 foram as das linhagens B.1.1.28 e B.1.1.33 (CANDIDO *et al.*, 2020). Após essa data, no sequenciamento nacional, houve predomínio de 75% das variantes brasileiras P.1 (*Gamma*) e P.2 (*Zeta*), originadas da linhagem B.1.1.28 (OMS, 2021a; FREITAS; GIOVANETTI; ALCANTARA, 2021). Em 2021, uma nova variante (VoC – *Variant of Concern*) do SARS-CoV-2 foi relatada, a B.1.1.529 (Ômicron) (KARIM; KARIM, 2021).

O boletim epidemiológico emitido pelo *European Centre for Disease Prevention and Control* (2022) relatou que o risco de hospitalização para a variante Ômicron foi cerca de 50 a 60% menor do que para as variantes anteriores. Porém, sua alta transmissibilidade pode sobrecarregar os sistemas de saúde, sendo necessário reforçar as medidas de prevenção para a transmissão da Covid-19. Apesar de ter surgido após a implementação das vacinas, essa VoC veio em um momento em que a população já estava fadigada das medidas de distanciamento, do uso de máscara

e das limitações para a diminuição da proliferação da doença, fato que pode ter propiciado a dispersão dessa variante (KARIM; KARIM, 2021).

1.2.3 Período de incubação

O período de incubação do SARS-CoV-2 é de dois a 14 dias de exposição ao vírus, ocorrendo, em média, quatro a cinco dias após a exposição (CDC, 2020b; LAUER *et al.*, 2020; YU *et al.*, 2020).

1.2.4 Transmissão

Como mencionado, o SARS-CoV-2 é um vírus de RNA de alta transmissibilidade. A principal via de transmissão é a respiratória direta pessoa a pessoa, que ocorre por via respiratória entre pessoas em contato próximo por meio da fala, tosse ou espirros. Já a transmissão indireta, menos frequente, ocorre pelo contato com superfícies ou objetos contaminados com o vírus seguido de contato com as regiões de boca, olhos e nariz (MEYEROWITZ, 2021; CDC, 2020a; MCINTOSH, 2020b).

O SARS-CoV-2 também foi encontrado no sangue, fezes, secreções oculares e sêmen, mas a transmissão por essas vias é incerta (MCINTOSH, 2020b). A transmissão oral-fecal, de acordo com o Relatório da Missão Conjunta OMS, não parece ser um fator significativo na disseminação da infecção (OMS, 2020c).

1.2.5 A infecção

O quadro clínico da Covid-19 varia desde casos assintomáticos até apresentações graves (BRASIL, 2020a). Observou-se que pacientes idosos com comorbidades, tais como cardiopatias, pneumopatias, diabetes, obesidade severa, doença renal, doença hepática crônica e imunodeprimidos apresentam maior risco de apresentar as formas graves da doença (CDC, 2020a).

O paciente pode apresentar os seguintes sintomas: febre, calafrios, tosse, dispneia, dificuldade respiratória, mialgia, fadiga, cefaleia, anosmia, ageusia, odinofagia, congestão nasal, coriza, náuseas, vômitos e diarreia. Alguns pacientes também podem apresentar manifestações cutâneas. Os exames laboratoriais podem demonstrar leucopenia, linfopenia, aumento da PCR e aumento da LDH (CDC,

2020b; LI *et al.*, 2020). Além disso, a doença pode apresentar complicações, tais como: pneumonia, síndrome do desconforto respiratório agudo, acometimento cardíaco, insuficiência renal aguda, coagulopatias, infecções virais e bacterianas adicionais (CDC, 2020a).

Das cepas de coronavírus conhecidas até 2021, sabe-se que sete são responsáveis por infectar os seres humanos. Dessas, três apresentam maior letalidade: SARS-CoV, da SARS; SARS-CoV-2, da Covid-19 e MERS-CoV, da Síndrome Respiratória do Oriente Médio. As cepas causadoras de gripes comuns infectam o trato respiratório superior, enquanto a SARS-CoV e MERS-CoV infectam o pulmão; o SARS-CoV-2, por sua vez, infecta tanto o trato respiratório superior quanto as células pulmonares (CYRANOSKI, 2020).

1.2.6 Infecções assintomáticas

Uma revisão da literatura estimou que cerca de 30 a 40% das infecções por SARS-CoV-2 são assintomáticas. Porém, na maioria desses estudos, não houve acompanhamento longitudinal (ORAN; TOPOL, 2020). Além disso, a definição de assintomático pode variar entre os estudos e, ainda, os pacientes podem estar pré-sintomáticos no momento do diagnóstico, desenvolvendo sintomas somente após isso (MCINTOSH, 2020a).

1.2.7 Anosmia, disgeusia, ageusia e quimiostesia

De acordo com Sutherland (2020), estima-se que quase 80% das pessoas infectadas pelo SARS-CoV-2 podem apresentar disosmia, que pode estar associada a disgeusia ou ageusia, e alteração na quimiostesia. O motivo dessa alteração no olfato é a interrupção na transmissão dos impulsos nervosos dos neurônios olfativos para o cérebro, devido à alteração no equilíbrio iônico no muco das células de sustentação e à lesão dos cílios dos neurônios olfativos.

1.2.8 Fatores de risco

Os fatores de risco para a forma grave da Covid-19 são idade avançada, sexo masculino, tabagismo, presença de determinadas comorbidades, determinadas

características laboratoriais, fatores genéticos e virais. As comorbidades incluem obesidade, hipertensão, *diabetes mellitus* (DM), cardiopatia, doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), doença renal crônica e neoplasias – especialmente as hematológicas, câncer de pulmão e metastáticas (MCINTOSH, 2020a).

Já as anormalidades laboratoriais são: trombocitopenia, linfopenia; elevação nas provas de função hepática, LDH, PCR, ferritina, IL-6, TNF- α , troponina, tempo de protrombina, creatinafosfoquinase, função renal e Dímero D superior a 1 mcg/mL. Quanto aos fatores genéticos e virais, os primeiros incluem o tipo sanguíneo A, enquanto os fatores virais, a presença de níveis elevados de RNA viral nas amostras respiratórias. Essas características foram notadas na forma grave da Covid-19 (MCINTOSH, 2020a).

1.2.9 Diagnóstico

O diagnóstico laboratorial da Covid-19 inclui a biologia molecular, que identifica a presença do RNA do SARS-CoV-2 em amostras de secreção respiratória; o teste sorológico, que detecta anticorpos IgM, IgA e/ou IgG produzidos pela resposta imunológica do indivíduo em relação ao vírus SARS-CoV-2; o teste rápido por meio da imunocromatografia (BRASIL, 2021a).

O teste de reação em cadeia da polimerase com transcrição reversa (RT-PCR) em tempo real verifica a presença de material genético do vírus e revela se a pessoa está infectada no momento da realização do exame, porém não detecta infecções anteriores (OMS, 2020b; ANVISA, 2020). Sua coleta é feita por meio de *swabs* de orofaringe ou nasofaringe, a qual pode ser realizada no primeiro dia de sintomas, quando há maior carga viral (ANVISA, 2021). Esse exame é considerado padrão-ouro para o diagnóstico da Covid-19 (OMS, 2020c).

O teste sorológico indica a presença de anticorpos no organismo, motivo pelo qual deve ser feito a partir de 8 dias após o início dos sintomas. É um teste de fácil execução, que não exige outros equipamentos e tem resultado de 10 a 30 minutos. Não possui função diagnóstica da infecção por Covid-19, pois possui influência de fatores, como menor sensibilidade e especificidade e o tempo de resposta imunológica dos pacientes para a produção dos anticorpos necessários (OMS, 2020b; ANVISA, 2020). No Brasil, o MS orienta o uso dos testes rápidos para tomar

decisões coletivas em saúde pública, porém não recomenda o seu uso para decisões individuais (ANVISA, 2021).

Por fim, o teste rápido por meio da imunocromatografia é, ainda, prático e de baixo custo. A maioria desses testes utiliza uma técnica conhecida como imunoensaio de fluxo lateral, que se baseia em um par de anticorpos utilizados para reconhecer 2 epítomos independentes de uma proteína (LAUREANO; RIBOLDI, 2020).

1.2.10 Exames de imagem

Para o diagnóstico da Covid-19, o PCR é o padrão-ouro e os exames de imagem devem ser utilizados como complementares para a avaliação do acometimento pulmonar. Em síntese, os achados radiológicos da Covid-19 geralmente incluem, em ordem cronológica, os relatados a seguir. No 4º dia após o início dos sintomas se observam opacidades em vidro fosco. Entre o 5º e o 8º dias, ocorre aumento da extensão do acometimento pulmonar associado à pavimentação em mosaico e consolidações. Entre o 9º e o 13º dias, há predomínio dessas consolidações. Após o 14º dia, iniciam-se a reabsorção das consolidações e regressão da pavimentação em mosaico, porém persistem as opacidades em vidro fosco (PAN *et al.*, 2020). A resolução dos achados pulmonares pode se estender até cerca de 30 dias, havendo relato de lesões cicatriciais no parênquima pulmonar (CHATE *et al.*, 2020).

O pico dos achados de imagem pulmonares ocorre entre 10 e 12 dias após o início dos sintomas. As opacidades em vidro fosco, com distribuição bilaterais, periféricas e nos lobos inferiores, são o principal achado de imagem da doença (MCINTOSH, 2020a; CHATE *et al.*, 2020), porém a sensibilidade radiológica para a sua detecção é baixa. Entretanto, devido ao seu fácil acesso, rapidez e baixo custo, a radiografia de tórax pode ser utilizada no acompanhamento dos pacientes internados (CHATE *et al.*, 2020).

De acordo com revisão sistemática realizada por Bao *et al.* (2020), os principais achados tomográficos encontrados na Covid-19 geralmente são bilaterais, periféricos e nos lobos pulmonares inferiores e incluem opacificações em vidro fosco, opacificações em vidro fosco com consolidação mista, espessamento pleural adjacente, espessamento do septo interlobular e broncogramas aéreos.

Apesar de a tomografia de tórax ser mais sensível que o raio x de tórax, a *American College of Radiology* (2020) recomenda que ela não seja usada para triagem ou diagnóstico da Covid-19, reservando-a para pacientes hospitalizados.

1.2.11 Tratamento

Nos Estados Unidos (EUA), o *Food and Drugs Administration* (FDA) aprovou o uso do nirmatrelvir-ritonavir e molnupiravir em caráter emergencial e em pacientes ambulatoriais sintomáticos com fatores de risco para a forma grave da Covid-19. Indica-se o início do uso logo após o diagnóstico e dentro de 5 dias após o início dos sintomas (COHEN, 2021).

O nirmatrelvir é um medicamento antiviral que inibe a atividade da protease SARS-CoV-2-3CL (COHEN, 2021). Essa enzima atua na quebra da cadeia das proteínas virais, permitindo a replicação viral (SOUZA; SOUZA; GUZZO, 2021; COHEN, 2021). O ritonavir, por sua vez, diminui o metabolismo do nirmatrelvir, permitindo que a concentração deste permaneça mais alta e ativa por mais tempo. Já o molnupiravir é um análogo de nucleosídeo responsável por bloquear a replicação do novo coronavírus, sendo considerado uma opção alternativa para a Covid-19. Este antiviral possui toxicidade óssea e cartilaginosa, portanto, o prescritor deve estar atento às contraindicações – Quadro 5 (COHEN, 2021).

O FDA também aprovou o remdesivir, um antiviral responsável por inibir a replicação do SARS-CoV-2, porém, Ansems *et al.* (2021) analisaram cinco estudos envolvendo um total de 3.886 pacientes que fizeram uso desse medicamento e concluíram que ele interfere pouco ou não interfere no tempo de ventilação mecânica e nas mortes por qualquer causa. Além disso, os autores observaram que não se sabe se o medicamento reduz ou aumenta o tempo de oxigenioterapia e a probabilidade do uso de ventilação mecânica.

Liu *et al.* (2020) verificaram ação antiviral da hidroxicloroquina *in vitro* com a inibição da maturação dos endossomos primários em endossomos secundários, concluindo que esse bloqueio aliado a menor toxicidade da hidroxicloroquina em comparação com a cloroquina sugere que esse medicamento deveria ser incluído em estudos randomizados e controlados. Gautret *et al.* (2020), por sua vez, publicaram um

estudo realizado com 20 pacientes diagnosticados com a Covid-19, o qual concluiu que a hidroxicloroquina teve uma associação importante com a redução da carga viral e que essa ação antiviral era potencializada se utilizada em conjunto com a azitromicina.

Baseado nessas possíveis ações contra o SARS-CoV-2, Cavalcanti *et al.* (2020) realizaram um estudo com 667 pacientes em 55 hospitais brasileiros para avaliar o uso da hidroxicloroquina e azitromicina para o tratamento de pacientes com a Covid-19. Os autores concluíram que o uso da hidroxicloroquina associada ou não à azitromicina não melhorou o estado clínico dos pacientes em comparação com o grupo-controle, composto pelos pacientes que não fizeram uso.

Lewis *et al.* (2021) revisaram ensaios clínicos randomizados sobre o uso da hidroxicloroquina até setembro de 2020 em diversas bases de dados (*Embase, MedLine, Cochrane, Covid-19 Register of Controlled Trials, Epistemonikos Covid-19, clinicaltrials.gov, World Health Organization e International Clinical Trials Registry Platform*) e concluíram que não houve redução do risco de infecção pela Covid-19 nem da hospitalização e mortalidade, sendo notado aumento do risco de eventos adversos.

Por fim, Ferreira e Andricopulo (2020) mencionam que a dexametasona é um corticoide com ação anti-inflamatória que auxilia na redução da mortalidade em pacientes internados, em uso de oxigênio ou ventilação mecânica.

Quadro 5 – Tratamentos emergenciais aprovados pelo FDA para Covid-19

Medicamento	Ação	Posologia	Aprovação	Contraindicações/Advertências	Insuficiência renal ou hepática
Nirmatrelvir	Inibe a atividade da protease SARS-CoV-2-3CL	Uso oral: 2 comprimidos de 150 mg, 2 vezes ao dia, por 5 dias	Emergencial	Em pacientes que fazem uso de medicamentos altamente dependentes do CYP3A para depuração (piroxicam, amiodarona, colchicina, clozapina, lurasidona, lovastatina, sinvastatina, triazolam) e indutores potentes do CYP3A (rifampicina, anticonvulsivantes e hipérico).	Necessário ajuste de dose: 01 comprimido de 12/12 horas Não recomendado para: <ul style="list-style-type: none"> • TFG_e <30 mL/min • insuficiência hepática grave
Ritonavir	Reduz o metabolismo do nirmatrelvir	Uso oral: 1 comprimido de 100 mg, 2 vezes ao dia, por 5 dias	Emergencial		Não recomendado para: <ul style="list-style-type: none"> • TFG_e <30 mL/min • insuficiência hepática grave
Molnupiravir	Inibe a replicação do SARS-CoV-2	Uso oral: 4 cápsulas de 200 mg de 12 em 12 horas, por 5 dias	Emergencial	Menores de 18 anos, gravidez, lactação e em mulheres com possibilidade de gestação.	Não é necessário ajuste de dose
Remdesivir	Inibe a replicação do SARS-CoV-2	Infusão endovenosa: 1º dia: 200 mg; 2º ao 5º dias (no máximo 10 dias): 100 mg/dia	Emergencial	Menores de 12 anos e peso inferior a 40 kg Hipersensibilidade aos componentes da medicação	Não recomendado para TFG _e <30 mg/mL

Legenda: TFG_e – taxa de filtração glomerular estimada.

Fonte: elaborado com base em Cohen (2021) e Brasil (2021c).

1.2.12 Sintomas persistentes

Os sintomas persistentes mais presentes após a infecção pelo SARS-CoV-2 são *deficit* cognitivo, fadiga, dor torácica, dispneia e tosse (MCINTOSH, 2020a).

1.3 COINFECÇÃO HANSENÍASE–COVID-19

Até o momento não existem muitas informações sobre a coinfeção hanseníase–Covid-19. Sabe-se que a resposta imunológica do paciente é fundamental para o tipo de evolução da infecção pelo *Mycobacterium leprae* e também pelo SARS-CoV-2, sendo que ambas as doenças podem elevar a produção de citocinas inflamatórias (ABDELMAKSOUD; GUPTA, 2020; JANKA; LEHMBERG, 2014; MEHTA *et al.*, 2020; SCHWARTZ, 2020). Embora haja especulações, não se sabe ao certo os efeitos da infecção pelo SARS-CoV-2 em pessoas afetadas pela hanseníase.

Com relação à imunopatologia da hanseníase, a doença possui uma importante diversidade clínica, que está correlacionada com padrões imunológicos distintos, variando da forma PB, com uma forte resposta celular padrão Th1 no polo tuberculoide, a MB, com ausência de resposta celular específica e padrão Th2 no polo virchowiano (GOULART; PENNA; CUNHA, 2002).

Antunes, Goulart e Goulart (2020) e Moraes Junior *et al.* (2021) sugeriram que a coinfeção hanseníase-Covid-19 poderia aumentar a incidência de reações hansênicas. Além disso, Antunes, Goulart e Goulart (2020) discutem sobre os efeitos dos medicamentos utilizados para o tratamento dessas reações na Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG).

Ambas as doenças apresentam imunopatogenia com intensa produção de citocinas pró-inflamatórias (ABDELMAKSOUD; GUPTA, 2020), como segue:

- a) no polo tuberculoide da hanseníase, a infecção é localizada, havendo predomínio da resposta Th1 com aumento das IL-12, IL-17 e IL-22 e estímulo da capacidade microbicida dos fagócitos, principalmente dos macrófagos, pelo TNF- α e IFN- γ (RIDLEY; JOPLING, 1966);
- b) no polo virchowiano, a doença está na forma disseminada, ocorre a resposta Th2, com elevação do TNF- α e IL-6, que pioram a progressão da doença, e

elevação de IL-4, IL-10 e Fator de Transformação de Crescimento (TGF- β), que inativam a função microbicida dos macrófagos (SANTOS *et al.*, 2020), além de ativar os linfócitos B e estimular a produção de anticorpos, principalmente o anti-PGL-1 (VIEIRA, 2020);

- c) na Covid-19, a síndrome de tempestade de citocinas ocorre com uma resposta hiperinflamatória associada a grave disfunção orgânica (MEHTA *et al.*, 2020; ABDELMAKSOUND; GUPTA, 2020). Pode ocorrer linfopenia; diminuição das células CD4 e CD8; lesão pulmonar extensa (SANTOS *et al.*, 2020); aumento da IL-6 (ABDELMAKSOUND; GUPTA, 2020; SANTOS *et al.*, 2020), quimiocinas e TNF (ABDELMAKSOUND; GUPTA, 2020); acometimento pulmonar importante (microtrombose, pneumonite, inflamação pulmonar e secreções espessas nas vias aéreas) e possível evolução para óbito (ABDELMAKSOUND; GUPTA, 2020; SCHMITZ; SANTOS, 2021).

A tempestade de citocinas pode ser explicada pela ocorrência da síndrome hiperinflamatória conhecida como linfo-histiocitose hemofagocítica (HLH), geralmente causada por infecções virais e que pode cursar com febre persistente, hiperferritinemia, citopenia e acometimento pulmonar. Nessa síndrome, não há eliminação dos macrófagos ativados pelos linfócitos T citotóxicos e pelas células *Natural Killer*, gerando alta produção das citocinas pró-inflamatórias, o que leva a tempestade de citocinas (JANKA; LEHMBERG, 2014; MEHTA *et al.*, 2020; SCHWARTZ, 2020).

De acordo com Mehta *et al.* (2020), a forma grave da Covid-19 pode cursar com alterações imunológicas semelhantes às que ocorrem na HLH, tais como: aumento de TNF- α , IL-2, IL-7, fator estimulador de colônia de granulócitos, proteína 10 induzível por IFN- γ , proteína quimioatrativa de monócitos 1 e proteína inflamatória de macrófagos 1- α . Morais Júnior *et al.* (2021), por sua vez, observaram que a IL-6 e a subunidade beta da IL-12 estavam cronicamente elevadas em pacientes com hanseníase que desenvolveram Covid-19.

Tan *et al.* (2020) concluíram que a linfopenia pode ser utilizada como indicador de gravidade durante a infecção pela Covid-19. Os autores citaram quatro possíveis hipóteses para a ocorrência da linfopenia: infecção direta do SARS-CoV-2 nos linfócitos, disfunção linfocítica decorrente da destruição dos órgãos linfáticos (timo e

baço) pelo coronavírus, aumento das citocinas como TNF, IL-6 e outras citocinas pró-inflamatórias, com consequente indução da deficiência de linfócitos, inibidos por moléculas metabólicas.

Uma série de casos envolvendo coinfeção hanseníase–Covid-19 realizada na Turquia observou que os 9 pacientes estudados tiveram boa evolução clínica e receberam alta hospitalar, apesar de possuírem diversos fatores de risco, tais como: presença de comorbidades, idade avançada, valores elevados de procalcitonina e IL-6 e níveis baixos de cálcio (DERTLIOĞLU; KARLIDAĞ, 2021).

Com o intuito de analisar as evidências mais recentes trazidas pela literatura a respeito da coinfeção hanseníase–Covid-19, realizou-se pesquisa nas bases de dados *MEDLINE/PubMed* e *SciELO* com os descritores "*leprosy*" OR "*hansen's disease*" AND "COVID" OR "SARS-CoV-2"). Foram encontrados 20 artigos sobre a coinfeção hanseníase-Covid-19, sendo que apenas 4 constituíam-se em relatos de casos de pacientes. No conjunto, esses 4 artigos envolveram 20 pacientes e podem ser comparados com o presente estudo, o qual utilizou uma amostra maior, composta por 41 pacientes. Esses estudos estão descritos no Quadro 6.

Quadro 6 – Séries de casos publicadas sobre a coinfeção hanseníase-Covid-19 e os casos do presente estudo

Autores	País	C	Faixa etária	Sexo	Formas clínicas	RH prévia	RH posterior	PCR positivo	Medicamentos	Hospitalização	Óbitos
Arora <i>et al.</i> (2021)	Índia	6	20-44	M (6/6)	T (2/6) V (1/6) NP (3/6)	RH1 (2/6) RH2 (1/6)	RH1(1/6), exacerbação da RH2 (1/6)	6/6	PQT-U (4/6) EA (2/6) prednisolona (4/6)	1/6	0
Morais Junior <i>et al.</i> (2021)	Brasil	4	39-87	M (2/4) F (2/4)	V (3/4) DV (1/4)	Nenhum	Nenhum	4/4	Não citado	4/4	4/4
Dertlioğlu, Karlıdağ e Ađlamı (2021)	Turquia	9	60-95	M (7/9) F(2/9)	V (9/9)	Nenhuma	Não relatado	6/9 pacientes Obs.: 3/9 contactante + febre + pneumonia com vidro fosco	PQT (20 anos)	1/9	0
Saxena <i>et al.</i> (2021)	Índia	1	26	M	V (1/1)	TH2 (1/1)	ENH grave	1/1	PQT-U (1/1) Prednisolona (1/1) Metrotrexato (1/1)	1/1	0
Repsold <i>et al.</i> (202?)	Brasil	41	24-67	M (19/41) F (22/41)	D (29/41) NP (1/41) V (8/41) T (2/41) I (1/41)	TH1 (9/41) ENH (4/41)	Não relatado	41/41	PQT-U (34/41) EA (7/41) Prednisona (17/41) Talidomida (2/41)	12/41	6/41

Legenda: C – causística; DV – dimorfa; EA – esquema alternativo; I – Indeterminada; NP – neural primária; N – Não; S – Sim; T – tuberculose; V – virchowiana.

Fonte: elaboração própria (2021).

1.4 CLOFAZIMINA E SARS-COV-2

Até janeiro de 2022, as opções de tratamento para Covid-19 eram, em grande parte, inexistentes ou com medicamentos de alto custo. Pesquisadores do *Sanford Burnham Prebys Medical Discovery Institute*, em parceria com a Universidade de Hong Kong, publicaram uma extensa tela de redirecionamento da biblioteca *ReFrame* contra o SARS-CoV-2 (RIVA *et al.*, 2020). Dentre os medicamentos validados estava a clofazimina, utilizada na PQT-U-padrão. Trata-se de medicamento seguro e com farmacocinética favorável, com atividade inibitória das doenças causadas pelos coronavírus (pancoronavíroses) e que pode antagonizar a replicação do SARS-CoV-2 em múltiplos sistemas *in vitro*, incluindo os cardiomiócitos de células estaminais embrionárias humanas e as culturas *ex vivo* de pulmões. A molécula aprovada pelo FDA (EUA) foi considerada inibidora de diversas etapas de replicação viral, sugerindo múltiplos mecanismos antivirais subjacentes (YUAN *et al.*, 2021).

Usando o *hamster* como modelo de patogênese do SARS-CoV-2, a administração profilática ou terapêutica da clofazimina reduziu significativamente a carga viral no pulmão e o derramamento de vírus fecais, impedindo, também, a tempestade de citocinas associada à infecção viral. Além disso, a clofazimina demonstrou sinergia quando administrada com remdesivir. Como a clofazimina é oralmente biodisponível e tem custo de fabricação comparativamente baixo, tornou-se atraente candidata para o tratamento ambulatorial e terapia combinatória baseada em remissão de pacientes internados na Covid-19, particularmente em países em desenvolvimento. Tomados em conjunto, os dados apresentados pelos autores fornecem evidências de que a clofazimina pode ter um papel no controle da atual pandemia de SARS-CoV-2 (YUAN *et al.*, 2021).

1.5 RECOMENDAÇÕES PARA CASOS DE COINFECÇÃO HANSENÍASE–COVID-19

O MS orientou os serviços de saúde a assegurarem a continuidade do tratamento para hanseníase durante a pandemia da Covid-19. Sempre que possível, os profissionais de saúde deverão realizar atendimento remoto aos pacientes. Para os pacientes dos grupos de risco da Covid-19, há duas opções de dispensa dos

medicamentos: a primeira é para um responsável pelo paciente, mas, caso isso não seja possível, a segunda opção é a entrega dos medicamentos na residência do paciente. Neste caso, a dose supervisionada passará a ser autoadministrada – sob responsabilidade do próprio paciente (BRASIL, 2020a).

O MS também orienta os pacientes a diminuir o número de idas aos serviços de saúde e a comparecer quando houver indicação da equipe de saúde ou quando houver sinais e sintomas de reação hansênica – febre, dor no trajeto neural, presença de nódulo doloroso ou inflamação das lesões cutâneas. Além disso, os pacientes devem realizar as medidas de precaução ao coronavírus: permanecer em casa e evitar aglomerações; usar máscara na necessidade de deslocamento; realizar a lavagem de mãos; evitar tocar olhos, nariz e boca; evitar contato com pessoas que apresentem sintomas gripais; limpar e desinfetar objetos e superfícies tocados com frequência (BRASIL, 2020a).

2 JUSTIFICATIVA

Como se nota no Quadro 6, há escassez de informações científicas sobre a coinfeção hanseníase–Covid-19, bem como sobre seus aspectos clínicos e desfecho. Assim, este estudo contribui, de forma única, para a construção de conhecimento sobre a nova doença, a Covid-19, bem como sobre sua associação com uma doença já conhecida, como ocorre na coinfeção hanseníase–Covid.

Sua relevância também reside no fato de que o Brasil apresenta elevadas taxas de incidência e prevalência da hanseníase (BRASIL, 2020a) e da Covid-19 (JOHNS HOPKINS, 2021), sendo que os participantes recrutados nesta série de casos se encontravam em um momento sanitário dramático, quando não havia nem tratamento medicamentoso específico eficaz nem vacina contra a Covid-19.

Não menos importante, o estudo também se justifica pela necessidade de conhecer os impactos da infecção pelo SARS-CoV-2 nas pessoas afetadas pela hanseníase – por exemplo, se pode desencadear ou alterar os surtos reacionais nas pessoas afetadas pela hanseníase.

Oportunamente, deve-se ressaltar que a pesquisa se justifica pelo ineditismo do recrutamento de participantes coinfectados em 5 centros de referência para hanseníase, situados em diferentes regiões do Brasil. Por fim, tomou-se por base uma amostra elevada quando comparada a de outros estudos, abarcando 66,1% dos casos publicados até 01 de fevereiro de 2022.

3 OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL

Descrever os aspectos clínicos da coinfeção hanseníase–Covid-19 em uma série de casos anteriores à imunização contra a Covid-19 no Brasil.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- a) Descrever as características demográficas e epidemiológicas de uma série de casos de coinfeção hanseníase–Covid-19 em pacientes em tratamento para hanseníase.
- b) Descrever os aspectos clínicos relacionados com a hanseníase e a ocorrência concomitante de reação hansênica em pacientes com Covid-19.
- c) Descrever os aspectos clínicos, evolução e tratamento relacionados com a Covid-19.
- d) Descrever as características clínicas dos pacientes que evoluíram para óbito por Covid-19, correlacionando-as com as formas clínicas da hanseníase, existência de comorbidades e uso de medicações.
- e) Analisar os desafios da pandemia da Covid-19 para as pessoas afetadas pela hanseníase.

4 MATERIAL E MÉTODOS

4.1 TIPO DE ESTUDO

Série de casos.

4.2 DATA, LOCAL E POPULAÇÃO DO ESTUDO

Os pacientes selecionados foram atendidos no período de 01 de março de 2020 a 10 de dezembro de 2020 em cinco serviços: Laboratório de Dermato-Imunologia da Universidade Federal do Pará (PA), Núcleo de Medicina Tropical da Universidade de Brasília (DF), Hospital da Santa Casa de Misericórdia de Vitória (ES), Serviço de Infectologia de Petrolina (PE) e Serviço de Referência em Hansenologia da Secretaria Municipal de Saúde de Palmas (TO).

4.3 CASUÍSTICA

Foram incluídas no estudo pessoas afetadas pela hanseníase, em tratamento, que tiveram diagnóstico laboratorial (PCR positivo para SARS-CoV-2) de Covid-19 e que concordaram em participar da pesquisa, de acordo com o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Os pacientes foram selecionados obedecendo-se aos seguintes critérios de inclusão: mais de 18 anos de idade, com diagnóstico de hanseníase, com RT-PCR positivo para Covid-19 e atendidos no período de 01 de março a 10 de dezembro de 2020 nos serviços de referência selecionados.

Já os critérios de exclusão para a pesquisa foram: gestantes, pessoas com outras doenças graves ou condições de saúde (câncer, DPOC e ICC descompensada).

4.4 COLETA DE DADOS DO PRONTUÁRIO

Os médicos colaboradores deste estudo coletaram dos prontuários informações pessoais, demográficas e laborais (como sexo, idade, profissão e procedência). Além disso, foram coletadas informações clínicas relacionadas com a hanseníase e seu tratamento, reações hansênicas e tratamento, comorbidades existentes e

medicamentos que estavam em uso no momento da Covid-19; informações sobre a Covid-19 e data do resultado do RT-PCR para SARS-CoV-2.

4.5 ENTREVISTA

Além das informações coletadas nos prontuários, entrevistas foram realizadas com os pacientes que atenderam aos critérios de inclusão e que aceitaram participar da pesquisa. As entrevistas foram realizadas pela autora e ocorreram via contato telefônico, no período de 01 de março a 23 de abril de 2021.

O instrumento utilizado foi formulado com base nas informações necessárias e direcionadas para este estudo de série de casos sobre coinfeção hanseníase–Covid-19 (APÊNDICE A). Continha perguntas sobre informações pessoais e demográficas sobre a hanseníase e a Covid-19. A linguagem utilizada era coloquial, evitando o uso de termos técnico-científicos, de forma a tornar o conteúdo mais acessível aos pacientes. As respostas obtidas com os entrevistados, posteriormente, foram transferidas para uma planilha no *Microsoft Office Excel 2019*, a qual continha instrumento equivalente, porém, com uso de linguagem técnica.

4.6 VARIÁVEIS ESTUDADAS

- a) **Características demográficas:** sexo, idade, local de tratamento, procedência e profissão.
- b) **Características clínicas gerais:** comorbidades e medicamentos de uso contínuo.
- c) **Características da hanseníase:** classificação de Madri e operacional, esquema de tratamento para hanseníase, efeitos adversos do tratamento para hanseníase, presença de reações hansênicas e tratamento farmacológico utilizado, principalmente corticoide e talidomida.
- d) **Características da Covid-19:** período da infecção, sinais e sintomas, medicamentos utilizados, internação hospitalar, internação em Unidade de Terapia Intensiva (UTI), uso de oxigenoterapia, necessidade de ventilação

mecânica, duração da doença e desfecho imediato (hospitalização, cura ou óbito).

4.7 ANÁLISE ESTATÍSTICA DESCRITIVA

Os dados da pesquisa foram armazenados em planilha *Microsoft Office Excel 2019*, sendo analisados nos programas *BioEstat 5.3*, *Statistical Package for the Social Sciences version 18* e *Stata version 15* (*StataCorp. 2017. Stata Statistical Software: Release 15. College Station, TX: StataCorp LLC*).

Procedeu-se à análise descritiva dos dados, na qual as variáveis categóricas foram expressas como frequências e porcentagens e as variáveis contínuas, como média (com desvio-padrão) e mediana (com valores máximo e mínimo). Para avaliar a associação entre duas variáveis categóricas, foram utilizadas tabelas cruzadas (*cross-tabulação*) e o teste Qui-quadrado. No caso em que eram esperados resultados menores do que 5, foi utilizado o Teste Exato de Fisher. Um nível alfa de 0,05 foi usado para todos os testes estatísticos.

4.8 ASPECTOS ÉTICOS

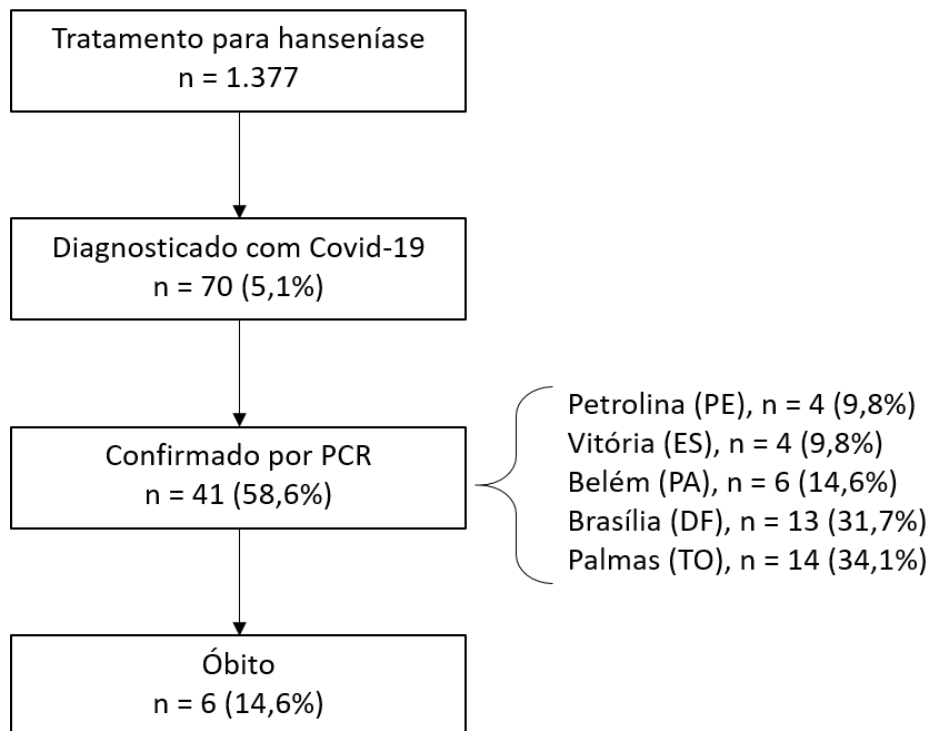
Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Espírito Santo, Certificado de Apresentação de Apreciação Ética nº 40347520.5.0000.5060.

5 RESULTADOS

5.1 CARACTERIZAÇÃO DA CASUÍSTICA

Dos 1.377 pacientes em tratamento para hanseníase em Belém (PA), Brasília (DF), Palmas (TO), Petrolina (PE) e Vitória (ES) que foram recrutados, 70 (5,1%) relataram ter tido Covid-19 no período do estudo. Entretanto, foram selecionados 41 pacientes (2,98%) que aceitaram participar do estudo. Houve perda amostral de 29 pacientes, sendo excluídos os que não possuíam teste confirmatório para a Covid-19 ou que não quiseram participar do estudo (Figura 1).

Figura 1 – Fluxograma dos pacientes incluídos no estudo



Fonte: elaboração própria (2021).

Dos 41 participantes da pesquisa, 19 (46,3%) eram homens e 22 (53,7%) eram mulheres. A idade variou de 24 a 67 anos, com média de 46,22 anos (Tabela 1).

Tabela 1 – Estatísticas descritivas relacionadas à idade dos pacientes

Variável	n	Menor valor	Maior valor	Mediana	Média	Desvio-padrão
Idade	41	24	67	45,00	46,22	12,33

Fonte: elaboração própria (2021).

A faixa etária de 40 a 59 anos correspondeu a mais de 50% dos pacientes. Quanto ao local de atendimento, 14 pacientes (34,1%) foram atendidos em Palmas (TO), 13 (31,7%), em Brasília (DF); 6 (14,6%), em Belém (Pará); 4 (9,8%), em Vitória (ES); 4 (9,8%), em Petrolina (PE) – Tabela 2.

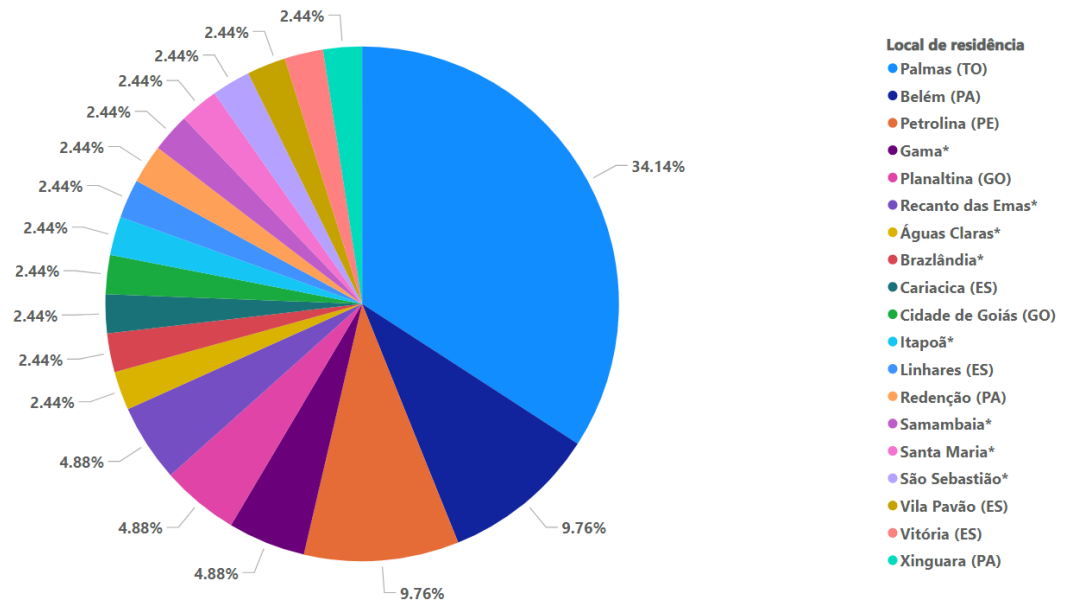
Tabela 2 – Distribuição dos pacientes conforme dados demográficos: sexo, faixa etária e local de tratamento

Variáveis	n	%
Sexo		
Masculino	19	46,3
Feminino	22	53,7
Faixa Etária		
24 a 29 anos	6	14,6
30 a 39 anos	5	12,2
40 a 49 anos	10	24,4
50 a 59 anos	14	34,1
60 a 67 anos	6	14,6
Local de tratamento		
Petrolina (PE)	4	9,8
Vitória (ES)	4	9,8
Belém (PA)	6	14,6
Brasília (DF)	13	31,7
Palmas (TO)	14	34,1
Total	41	100,00

Fonte: elaboração própria (2021).

Os locais de residência (procedência) com o maior número de pacientes foram: Palmas, com 14 pacientes (34,1%); Petrolina (PE) e Belém (PA), cada um com 4 (9,8%); Gama, Recanto das Emas (Brasília, DF) e Planaltina (GO), cada um com 2 pacientes (4,9%) (Figura 2).

Figura 2 – Distribuição dos pacientes de acordo com a procedência



Legenda: * regiões administrativas de Brasília (DF).
Fonte: elaboração própria (2021).

Em relação à ocupação dos pacientes no momento da consulta, a maioria foi constituída por aposentados ou pensionistas (19,5%), trabalhadores de vendas e serviços não qualificados (19,5%) e trabalhadores domésticos e afins (17,1%) (Tabela 3).

Tabela 3 – Distribuição dos pacientes conforme a Classificação Internacional Padrão de Ocupações (Isco-88)

Ocupação	n	%
Aposentado/pensionista	8	20,0
Trabalhadores de vendas e serviços não qualificados	8	20,0
Pessoal doméstico e afins – limpadores, lavadores e passadeiras	7	17,1
Oficiais e operadores de tratamento de madeira, marceneiros e semelhantes	3	7,3
Médicos e profissionais relacionados (exceto pessoal de enfermagem e obstetrícia)	2	4,9
Mineiros, pedreiros, coladores e pedreiros	2	4,9
Profissionais de ensino	2	4,9
Trabalhadores dos transportes	2	4,9
Arquitetos, engenheiros e semelhantes	1	2,4
Cuidados pessoais e trabalhadores relacionados	1	2,4
Desempregado	1	2,4
Estudante	1	2,4
Funcionários responsáveis pelo registro de materiais e transporte	1	2,4
Outros funcionários de apoio administrativo	1	2,4
Pessoal de enfermagem e obstetrícia	1	2,4
Total	41	100,00

Fonte: elaboração própria (2021).

5.2 ASPECTOS DA HANSENÍASE

A maioria dos pacientes apresentou a forma clínica dimorfa, seguida da virchowiana, tuberculoide, indeterminada e neural (Tabela 4 e Figura 3). Quanto à Classificação Operacional, a maioria (95,1%) possuía a forma MB da hanseníase (Tabela 4 e Figura 4).

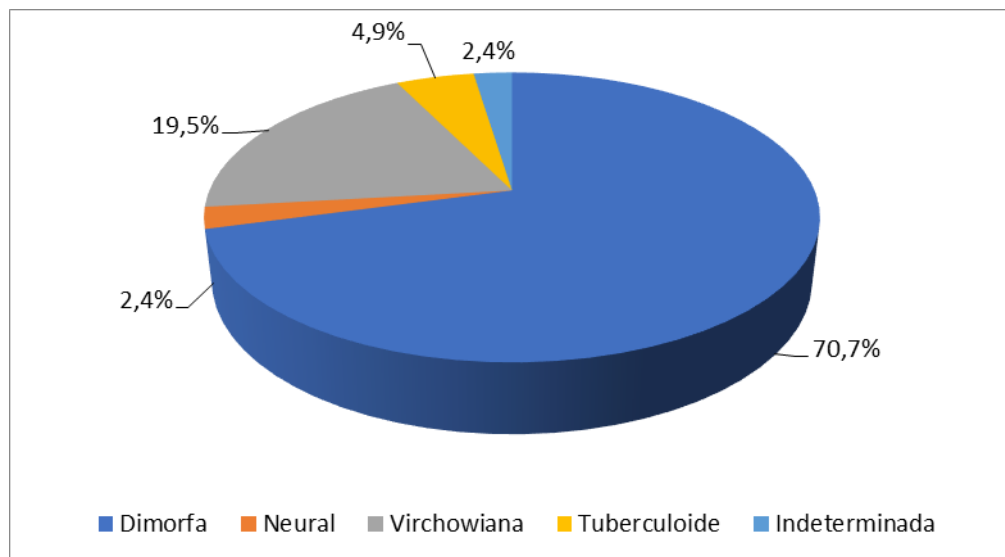
Tabela 4 – Distribuição dos pacientes por formas clínicas da hanseníase conforme as classificações de Madri e Operacional

Classificação	n	%
Classificação de Madri		
Dimorfa	29	70,7
Virchowiana	8	19,5
Tuberculoide	2	4,9
Indeterminada	1	2,4
Neural	1	2,4
Classificação Operacional		
MB	39	95,1
PB	2	4,9
Total	41	100,00

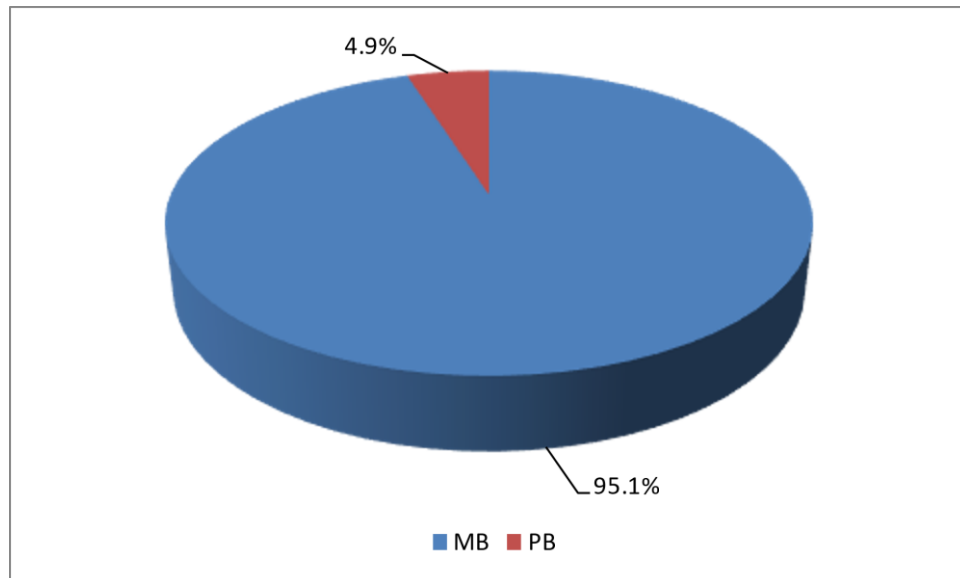
Legenda: MB – multibacilar; PB – paucibacilar.

Fonte: elaboração própria (2021).

Figura 3 – Distribuição dos pacientes conforme a Classificação de Madri



Fonte: elaboração própria (2021).

Figura 4 – Distribuição dos pacientes conforme a Classificação Operacional

Fonte: elaboração própria (2021).

A respeito do tratamento específico para a hanseníase, dos 41 pacientes do estudo, 26 (63,4%) faziam uso da PQT-padrão, ou seja, com os medicamentos de primeira linha (rifampicina, dapsona e clofazimina). Dos 33 pacientes que continuaram recebendo tratamento, 7 (17,0%) utilizavam os do esquema alternativo (segunda linha) e 8 (19,5%) haviam interrompido o tratamento (Tabela 5).

Tabela 5 – Distribuição dos pacientes conforme o tratamento para hanseníase

Tratamento para hanseníase	n	%
PQT-padrão	26	63,4
Esquema alternativo	7	17,1
Interromperam o tratamento	8	19,5
Total	41	100,00

Legenda: PQT – poliquimioterapia.

Fonte: elaboração própria (2021).

Dos 33 pacientes que continuaram recebendo tratamento, 26 (63,4%) estavam em regime de PQT-padrão e 7 (17,1%), em regime alternativo (Tabela 6).

Tabela 6 – Esquemas terapêuticos utilizados para tratamento da hanseníase

Drogas utilizadas	n	%
Rifampicina, Dapsona e Clofazimina	26	78,8
Rifampicina, Dapsona e Minociclina	3	9,1
Rifampicina, Clofazimina e Ofloxacino	2	6,1
Clofazimina, Ofloxacino e Moxifloxacino	1	3,0
Clofazimina (100 mg/dia) + Ofloxacino	1	3,0
Total	33	100,00

Fonte: elaboração própria (2021).

Dos 41 pacientes, 8 haviam interrompido o tratamento. A Tabela 7 lista os motivos das interrupções.

Tabela 7 – Razões para interrupção da PQT em pacientes com hanseníase e Covid-19

Razões para interromper a PQT	n	%
Covid-19	2	25,0
Mal-estar	2	25,0
Insuficiência renal	1	12,5
Falta de PQT	3	37,5
Total	8	100

Legenda: PQT – poliquimioterapia.

Fonte: elaboração própria (2021).

Do total, 22 pacientes (53,7%) apresentaram eventos adversos com o uso da PQT, sendo os mais frequentes a discromia e xerodermia associada à clofazimina (Tabela 8).

Tabela 8 – Distribuição dos pacientes conforme os efeitos adversos da PQT

Efeitos adversos	n	%
Sim	22	53,7
Não	19	46,3
Total	41	100,0
Tipos de efeitos adversos		
Discromia e xerodermia	17	77,3
Urina turva	3	13,6
Anemia hemolítica	2	9,1
Gastrite	1	4,5
Náusea	1	4,5
Total de efeitos adversos	24	100,00

Fonte: elaboração própria (2021).

5.3 REAÇÕES HANSÊNICAS E TRATAMENTO

Dos 41 pacientes, 13 (31,7%) apresentavam reações hansênicas diagnosticadas antes da infecção pela Covid-19, sendo 9 (22%) do tipo RH1 e 4 (9,7%) do tipo ENH (Tabela 9 e Figura 5). Do total de pacientes, 17 (41,5%) estavam em uso de

corticoide oral (prednisona) devido a RH1, ENH, neurite e artrite reumatoide, conforme a Tabela 10.

Tabela 9 – Distribuição dos pacientes conforme as reações hansênicas

Variáveis	n	%
Reação hansênica		
Sim	13	31,7
Não	28	68,3
Tipo de reação hansênica		
RH1	9	69,2
ENH	4	30,8
Total	13	100,0

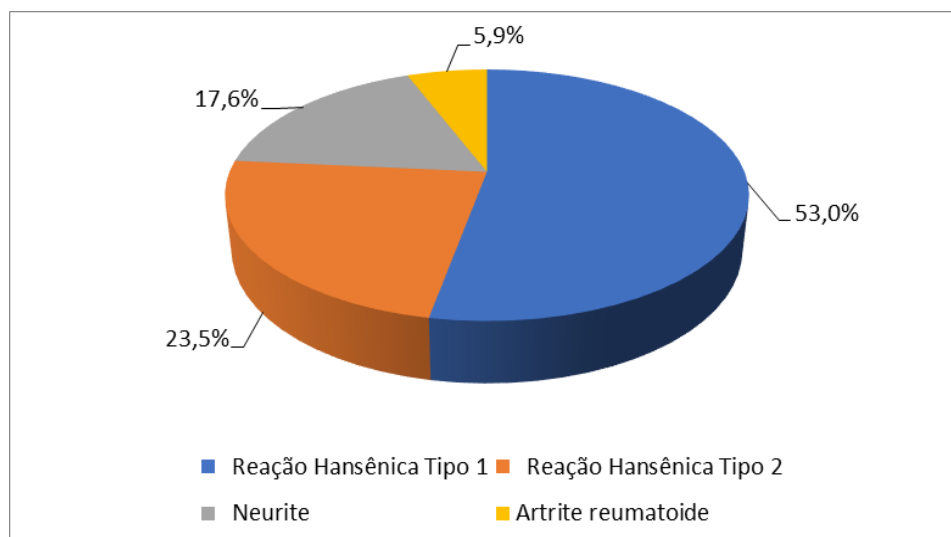
Legenda: ENH – Eritema nodoso hansênico; RH1 – reação hansênica do tipo 1.
Fonte: elaboração própria (2021).

Tabela 10 – Distribuição dos pacientes conforme o uso de corticoide

Variáveis	n	%
Uso de corticoide		
Sim	17	41,5
Não	24	58,5
Motivo de uso do corticoide		
RH1	9	52,9
ENH	4	23,5
Neurite	3	17,6
Artrite reumatoide	1	5,9
Total	17	100,0

Fonte: elaboração própria (2021).

Figura 5 – Motivos do uso do corticoide (prednisona)



Fonte: elaboração própria (2021).

5.4 COMORBIDADES E MEDICAMENTOS DE USO CONTÍNUO

Mais da metade dos pacientes não apresentava nenhuma comorbidade (56,1%), enquanto 18 (43,9%) possuíam alguma doença crônica. Das comorbidades que são fatores de risco para a forma grave da Covid-19, a mais prevalente foi a HAS, seguida de DM2, cardiopatia e obesidade. A Tabela 11 apresenta a relação de comorbidades diagnosticadas entre os pacientes do estudo.

Tabela 11 – Distribuição dos pacientes conforme as comorbidades diagnosticadas

Comorbidades	n	%
Sim	18	43,9
Não	23	56,1
Total	41	100,0
Tipo de comorbidade		
HAS	14	77,8
DM2	5	27,8
Cardiopatia	5	27,8
Obesidade	4	22,2
Doença renal	2	11,1
AVCI	1	5,6
Doença de Chagas	1	5,6
Hemoglobinúria paroxística noturna	1	5,6
Hipotireoidismo	1	5,6
Insuficiência venosa periférica (IVP)	1	5,6
Pré-diabetes (hiperglicemia)	1	5,6
Sida	1	5,6
Total	18	100,00

Legenda: AVCI – acidente vascular cerebral isquêmico; DM2 – *diabetes melitus* tipo 2; HAS – hipertensão arterial sistêmica.

Fonte: elaboração própria (2021).

Sabe-se que o DM2 e a HAS são fatores de risco para pior evolução clínica e maior letalidade da Covid-19 (FANG; KARAKIULAKIS; ROTH, 2020). Por esse motivo, os anti-hipertensivos e antidiabéticos utilizados pelos participantes do estudo foram descritos separadamente dos outros medicamentos de uso contínuo, conforme Tabela 12.

Tabela 12 – Distribuição dos pacientes conforme os medicamentos usados para hipertensão e *diabetes mellitus*

Medicamentos em uso	n	%
Uso de anti-hipertensivo		
Sim	11	26,8
Não	30	73,2
Total	41	100,0
Tipo de anti-hipertensivo		
Antagonistas dos receptores da angiotensina	9	81,8
Antiarrítmicos	1	9,1
Betabloqueadores	4	36,4
Diuréticos	6	54,5
Total	11	100,0
Uso de antidiabético		
Sim	4	9,8
Não	37	90,2
Tipo de antidiabético		
Biguanidas	3	75,0
Sulfonilureias	1	25,0
Total	4	100,0
Total geral	41	100,0

Fonte: elaboração própria (2021).

Dos 41 pacientes, 18 não faziam uso de mais nenhum medicamento além da PQT; 10 pacientes usavam 1; 2 pacientes usavam 2; 2 pacientes usavam 3; 9 pacientes usavam 4 ou mais medicamentos (Tabela 13).

Tabela 13 – Distribuição dos pacientes conforme medicamentos de uso contínuo

Medicamentos de uso contínuo	n	%
Inibidor da bomba de prótons	8	19,5
Suplemento vitamínico	5	12,2
Antipsicótico	4	9,8
Neurotrópico	4	9,8
Análogo de Gaba	3	7,3
Anticoagulante	3	7,3
Anticoncepcional	3	7,3
Anti-inflamatório	3	7,3
Estatina	3	7,3
Hormônio sintético	2	4,9
Antidopaminérgico	2	4,9
Corticoide	2	4,9
Relaxante muscular	2	4,9
Antialérgico	1	2,4
Antiarrítmico	1	2,4
Anticorpos monoclonais	1	2,4
Antieméticos	1	2,4
Benzodiazepínico	1	2,4
Terapia antirretroviral	1	2,4
Total	41	100,00

Fonte: elaboração própria (2021).

5.5 COVID-19

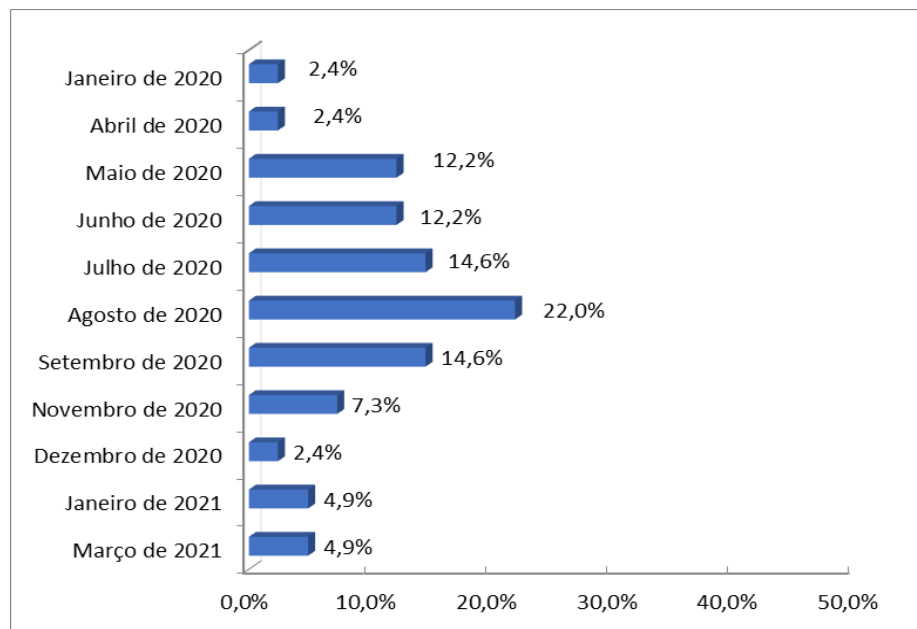
No que se refere à Covid-19, o período da infecção dos pacientes está listado na Tabela 14 e na Figura 6.

Tabela 14 – Distribuição dos pacientes conforme o período da infecção pela Covid-19

Variáveis	n	%
Em qual mês/ano teve Covid-19?		
Janeiro/2020	1	2,4
Abril/2020	1	2,4
Maió/2020	5	12,2
Junho/2020	5	12,2
Julho/2020	6	14,6
Agosto/2020	9	22,0
Setembro/2020	6	14,6
Novembro/2020	3	7,3
Dezembro/2020	1	2,4
Janeiro/2021	2	4,9
Março/2021	2	4,9
Total	41	100,00

Fonte: elaboração própria (2021).

Figura 6 – Meses de ocorrência da Covid-19 nos participantes da pesquisa



Fonte: elaboração própria (2021).

Os medicamentos utilizados pelos pacientes durante a infecção pela Covid-19 estão listados na Tabela 15. Dos pacientes que fizeram uso de hidroxiclóroquina, apenas 1 foi hospitalizado. Dos pacientes que foram a óbito, nenhum fez uso de hidroxiclóroquina (Tabela 16).

Tabela 15 – Distribuição dos pacientes conforme os medicamentos usados durante a Covid-19

Medicamento usado	n	%
Azitromicina		
Sim	22	53,7
Não	19	46,3
Hidroxicloroquina		
Sim	11	26,8
Não	30	73,2
Total	41	100,00

Fonte: elaboração própria (2021).

Tabela 16 – Análise dos pacientes que fizeram uso da hidroxicloroquina com relação à hospitalização, internação em UTI e óbitos

	n	Faixa etária	Comorbidades	H	UTI	O
Fizeram uso de HCQ	11	25-67	HAS 1/11 DM2 3/11	1	0	0
Não fizeram uso de HCQ	30	24-60	HAS 11/30 DM2 2/30 Cardiopatia 4/30 Obesidade 2/30 Doença de Chagas 1/30 Doença renal 2/30 Sida 1/30	11	6	6
Total	41			12	6	6

Legenda: DM2 – *diabetes melitus* tipo 2; H – Hospitalização; HAS – hipertensão arterial sistêmica; HCQ – hidroxicloroquina; O – óbito; Sida – Síndrome da Imunodeficiência Adquirida.

Fonte: elaboração própria (2021).

Já com relação à azitromicina, dos 41 pacientes do estudo, 22 fizeram uso desse antibiótico. Destes, 4 foram a óbito, correspondendo a 66,7% dos óbitos na amostra estudada (Tabela 17).

Tabela 17 – Análise dos pacientes que fizeram uso da azitromicina com relação à hospitalização, internação em UTI e óbitos

	n	Faixa etária	Comorbidades	H	UTI	O
Fizeram uso de azitromicina	22	25-67	HAS 8/22 DM2 2/22	7	4	4
Não fizeram uso de azitromicina	19	24-67	HAS 5/19 Cardiopatia 4/19 DM2 3/19 Obesidade 2/19 Doença de Chagas 1/19 Doença renal 2/19 Sida 1/19	5	2	2
Total	41			12	6	6

Legenda: DM2 – *diabetes melitus* tipo 2; H – hospitalização; HAS – hipertensão arterial sistêmica; O – óbito.

Fonte: elaboração própria (2021).

A respeito das manifestações clínicas, sinais e sintomas da Covid-19, dos 41 pacientes do estudo, a anosmia foi relatada por 35 (85,4%), sendo o sintoma mais prevalente, seguido pela astenia, em 34 (82,9%); disgeusia, em 31 (75,6%), e cefaleia, em 31 (75,6%) – Tabela 18.

Tabela 18 – Distribuição dos pacientes conforme os sinais e sintomas apresentados durante a Covid-19

Sinais e sintomas	n	%
Anosmia	35	85,4
Astenia	34	82,9
Disgeusia	31	75,6
Cefaleia	31	75,6
Febre	29	70,7
Dispneia	29	70,7
Tosse	27	65,9
Odinofagia	24	58,5
Coriza	24	58,5
Vertigem	23	56,1
Sintomas persistentes	21	51,2
Náuseas	21	51,2
Diarreia	16	39,0
Pneumonia	12	29,3
Vômitos	9	22,0
Total	41	100,00

Fonte: elaboração própria (2021).

No que tange à evolução clínica, a maioria dos pacientes, 29 (70,7%) não necessitou de internação hospitalar para tratamento da Covid-19. A internação foi necessária para 12 (29,3%) pacientes. Informações sobre a duração da internação são apresentadas na Tabela 19.

Tabela 19 – Distribuição dos pacientes conforme a internação hospitalar

Variáveis	n	%
Internação hospitalar		
Sim	12	29,3
Não	29	70,7
Tempo de internação		
1 dia	1	8,3
2 dias	1	8,3
7 dias	2	16,7
10 dias	3	25,0
13 dias	1	8,3
14 dias	2	16,7
15 dias	2	16,7
Total	12	100,0

Fonte: elaboração própria (2021).

Dos 12 (29,3%) pacientes que foram internados, todos precisaram de oxigenoterapia, 6 (14,6%) necessitaram de internação em UTI e de ventilação mecânica (Tabela 20). Nesse segundo grupo, todos evoluíram para óbito em razão da Covid-19 (Tabela 21).

Tabela 20 – Distribuição dos pacientes conforme a evolução clínica e necessidade de cuidados específicos

Variáveis	n	%
Oxigenoterapia (O₂ nasal)		
Sim	12	29,3
Não	29	70,7
Tempo que precisou de O₂ nasal		
1 dia	4	33,4
2 dias	3	25,0
5 dias	1	8,3
6 dias	1	8,3
7 dias	2	16,7
12 dias	1	8,3
Total	12	100,0
Internação em UTI		
Sim	6	14,6
Não	35	85,4
Tempo de internação na UTI		
2 dias	1	16,7
7 dias	2	33,3
9 dias	1	16,7
10 dias	1	16,7
15 dias	1	16,7
Total	6	100,0
Uso de VM na internação em UTI		
Sim	6	14,6
Não	35	85,4
Total	6	100,0
Total geral	41	100,00

Legenda: UTI – Unidade de Terapia Intensiva; VM – ventilação mecânica.
Fonte: elaboração própria (2021).

Tabela 21 – Distribuição dos pacientes de acordo com os óbitos

Variável	n	%
Óbito devido à Covid-19		
Sim	6	14,6
Não	35	85,4
Total	41	100,00

Fonte: elaboração própria (2021).

O Quadro 7 traz as informações demográficas, dados clínicos sobre a Covid-19 e hanseníase e, ainda, sobre medicamentos utilizados pelos pacientes que tiveram alta hospitalar, enquanto o Quadro 8 apresenta esses dados para o grupo dos pacientes que foram a óbito.

Quadro 7 – Distribuição dos pacientes que foram internados na UTI e tiveram alta hospitalar

	P1	P2	P3	P4	P5	P6
CO	MB	MB	MB	MB	MB	MB
Idade/sexo	26/F	42/M	44/M	55/M	58/F	60/F
Comorbidade	N	N	HAS	HAS Pré-diabetes IVP	HAS DM2 Obesidade Cardiopatia	Obesidade Cardiopatia
PQT-P/EA	PQT-P	PQT-P	PQT-P	EA	PQT-P	EA
Prednisona	N	S	N	S	S	S
Talidomida	N	N	N	N	N	S
HCQ	S	N	N	N	N	N
Azitromicina	S	N	S	S	N	N
UTI e VM	N	N	N	N	N	N

Legenda: CO – classificação operacional; DM2 – *diabetes melitus* tipo 2; EA – esquema alternativo; HAS – hipertensão arterial sistêmica; HCQ – hidroxiquina; IVP – insuficiência venosa periférica; MB – multibacilar; N – não; P – paciente; PQT-P – poliquimioterapia-padrão; S – sim; UTI – Unidade de Terapia Intensiva; VM – ventilação mecânica.

Fonte: elaboração própria (2021).

Quadro 8 – Características demográficas e clínicas dos pacientes que evoluíram para óbito

	P1	P2	P3	P4	P5	P6
CO	MB	MB	MB	MB	MB	MB
Idade/sexo	50/M	50/M	53/F	60/F	39/F	58/M
Comorbidade	N	N	HAS	N	HAS DM2 Obesidade	HAS
PQT-P/EA	PQT-P	PQT-P	PQT-P	PQT-P	EA	PQT-P
Prednisona	N	N	N	N	S	N
Talidomida	N	N	N	S	N	N
HCQ	N	N	N	N	N	N
Azitromicina	S	N	S	S	N	S
UTI e VM	S	S	S	S	S	S

Legenda: CO – classificação operacional; DM2 – *diabetes melitus* tipo 2; EA – esquema alternativo; HAS – hipertensão arterial sistêmica; HCQ – hidroxiquina; MB – multibacilar; N – não; P – paciente; PQT-P – poliquimioterapia-padrão; S – sim; VM – ventilação mecânica.

Fonte: elaboração própria (2021).

5.6 ESTUDO DE ASSOCIAÇÃO DAS VARIÁVEIS

Avaliou-se a associação estatística (*cross-tabulação*) do uso do corticoide com a internação hospitalar, a internação em UTI e o óbito devido à Covid-19. Porém, não foram encontrados resultados estatisticamente significativos nesses cruzamentos (Tabela 22).

Tabela 22 – Resultados da associação entre “Uso de Corticoide” e “Internação hospitalar”, “Foi internado na UTI” e “Faleceu devido à Covid-19”

Variáveis	Uso de corticoide				p-valor
	Sim		Não		
	n	%	n	%	
Internação hospitalar					
Sim	5	29,4	7	29,2	1,000**
Não	12	70,6	17	70,8	
Foi internado na UTI					
Sim	1	5,9	5	20,8	0,373**
Não	16	94,1	19	79,2	
Faleceu devido à COVID					
Sim	1	5,9	5	20,8	0,373**
Não	16	94,1	19	79,2	
Total	17	100,0	24	100,0	-

Legenda: UTI – Unidade de Terapia Intensiva; ** Teste Exato de Fischer.

Fonte: elaboração própria (2021).

Foi avaliada a associação entre as formas clínicas da hanseníase, de acordo com a Classificação de Madri, e o uso de corticoide sistêmico. O uso dessa medicação foi mais frequente nos pacientes da forma virchowiana (87,5%) em comparação com os pacientes da forma dimorfa (27,6%). Embora essa diferença tenha sido estatisticamente significativa, a associação já era esperada, pela maior frequência de reações hansênicas nos pacientes virchowianos. Dos 6 pacientes que foram a óbito, 5 (83,3%) tinham hanseníase dimorfa e 1 (16,7%) foi virchowiana. A Tabela 23 apresenta mais informações sobre essa associação.

Tabela 23 – Associações entre a Classificação de Madri, o uso de corticoide sistêmico e óbitos pela Covid-19

Variáveis	Classificação de Madri						p-valor
	Dimorfa		Virchowiana		Outras		
	n	%	n	%	n	%	
Em uso de corticoide							
Sim	8	27,6	7	87,5	2	50,0	0,004*
Não	21	72,4	1	12,5	2	50,0	
Faleceu devido à Covid-19							
Sim	5	17,2	1	12,5	-	-	1,000*
Não	24	82,8	7	87,5	4	100,0	
Total	29	100,0	8	100,0	4	100,0	-

Legenda: * Teste Exato de Fisher.

Fonte: elaboração própria (2021).

Não foi encontrado resultado estatisticamente significativo para a associação dos óbitos pela Covid-19 e a presença de comorbidades (Tabela 24).

Tabela 24 – Associações entre óbitos pela Covid-19 e comorbidades

Variáveis	Faleceu devido à Covid-19				p-valor
	Sim		Não		
	N	%	n	%	
Comorbidade					
Sim	3	50,0	15	42,9	1,000**
Não	3	50,0	20	57,1	
Total	6	100,0	35	100,0	-
AVCI					
Sim	-	-	1	6,7	1,000**
Não	3	100,0	14	93,3	
Cardiopatia					
Sim	-	-	5	33,3	0,522**
Não	3	100,0	10	66,7	
DM2					
Sim	1	33,3	4	26,7	1,000**
Não	2	66,7	11	73,3	
Doença de Chagas					
Sim	-	-	1	6,7	1,000**
Não	3	100,0	14	93,3	
Doença renal					
Sim	-	-	2	13,3	1,000**
Não	3	100,0	13	86,7	
HAS					
Sim	3	100,0	11	73,3	1,000**
Não	-	-	4	26,7	
Hemoglobinúria paroxística noturna					
Sim	-	-	1	6,7	1,000**
Não	3	100,0	14	93,3	
Hipotireoidismo					
Sim	-	-	1	6,7	1,000**
Não	3	100,0	14	93,3	
IVP					
Sim	-	-	1	6,7	1,000**
Não	3	100,0	14	93,3	
Obesidade					
Sim	1	33,3	3	20,0	1,000**
Não	2	66,7	12	80,0	
Pré-diabetes					
Sim	-	-	1	6,7	1,000**
Não	3	100,0	14	93,3	
Sida					
Sim	-	-	1	6,7	1,000**
Não	3	100,0	14	93,3	
Total	3	100,0	15	100,0	-

Legenda: AVCI – Acidente vascular cerebral isquêmico; IVP – Insuficiência venosa periférica; HAS – hipertensão arterial sistêmica; ** Teste Exato de Fisher.

Fonte: elaboração própria (2021).

Também não foi encontrado resultado estatisticamente significativo na associação entre os óbitos em razão da Covid-19 e o esquema terapêutico para hanseníase (Tabela 25).

Tabela 25 – Associações entre óbitos pela Covid-19 e PQT para hanseníase

Esquema de tratamento	Faleceu devido à Covid-19				p-valor
	Sim		Não		
	N	%	n	%	
PQT-padrão	5	83,3	29	82,9	1,000*
Outros	1	16,7	6	17,1	
Total	6	100,0	35	100,0	-

Legenda: PQT – poliquimioterapia; * Teste Exato de Fisher.

Fonte: elaboração própria (2021).

Dos 41 pacientes estudados, 3 apresentavam previamente uma coinfeção de hanseníase e outra patologia antes de adquirirem a Covid-19. Esses casos de tripla coinfeção são apresentados no Quadro 9.

Quadro 9 – Tripla coinfeção presente nos participantes da pesquisa

Idade	Sexo	Origem	Tripla coinfeção	HPP	Forma da HD	PQT	Covid-19	RH	Tratamento da RH	Medicamentos em uso
39	F	Vitória	Hanseníase, eumicetoma, Covid-19	HAS, Obesidade, DM2	V	EA	Forma grave, internação hospitalar, uso de ventilação mecânica e óbito	ENH	Pentoxifilina	Amitriptilina, metoprolol, gabapentina, fluoxetina, clonazepam
40	M	Vitória	Hanseníase, Sida, Covid-19	Neurite, AVC, IAM	V	PQT-MB	Forma leve, sem necessidade de internação hospitalar, uso de oxigênio ou ventilação mecânica	ENH	Prednisona Obs.: talidomida (2015)	Atovastatina, somalgin, clopidrogel, ramipril, selozok, efavirrenz, lamivudina
43	F	Brasília	Hanseníase, Doença de Chagas, Covid-19	HAS, obesidade, insuficiência renal não dialítica, proteinúria nefrótica, uso de marcapasso	D	PQT-MB	Forma leve, sem necessidade de internação hospitalar, uso de oxigênio ou ventilação mecânica	Não	Não	Losartana, Propranolol, Propafenona, amiodarona Marevan, omeprazol, levomepromazina, propafenona, fluoxetina, loratadina, ciclobenzaprina, amiodarona, pantoprazol, vonau

Legenda: AVC – acidente vascular cerebral; DM2 – *diabetes melitus* tipo 2; D – Dimorfa; EA – Esquema alternativo; ENH – eritema nodoso hansênico; HAS – hipertensão arterial sistêmica; HD – Hanseníase; HPP – história patológica pregressa; IAM – infarto agudo do miocárdio; MB – multicilar; PQT – poliquimioterapia; RH – reação hansênica; Sida – Síndrome da Imunodeficiência Adquirida; V – virchowiana.

Fonte: elaboração própria (2021).

Nota-se que um dos pacientes com tripla coinfeção apresentou quadro histopatológico compatível com eumicetoma. Denomina-se eumicetoma a infecção causada por fungos verdadeiros – eumicetos (PEREIRA; SILVA JÚNIOR; MILAN, 2018).

6 DISCUSSÃO

Este estudo descritivo analisou aspectos clínicos e epidemiológicos da coinfeção hanseníase–Covid-19 em um grupo de pacientes em tratamento para hanseníase no Brasil. Trata-se de um estudo realizado em 5 centros de referência em hanseníase, situados em diferentes estados do Brasil, inédito e único, pois foi realizado antes da vacinação contra a Covid-19, com um número de pacientes maior do que o que foi observado nas casuísticas dos estudos publicados no mesmo período com pacientes coinfectados (DERTLIOĞLU; KARLIDAĞ; AĞLAMI, 2021; ARORA *et al.*, 2021; MORAIS JUNIOR *et al.*, 2021; SAXENDA *et al.*, 2021).

Dos 1.377 pacientes em tratamento para hanseníase que foram recrutados nos 5 centros de referência, 70 (5,1%) relataram ter tido Covid-19. Entretanto, as informações para este estudo foram obtidas de 41 pacientes (2,98%), os quais apresentaram PCR positivo para a doença e aceitaram participar da pesquisa. Todos os 41 pacientes estavam em tratamento para hanseníase, sendo que a maioria (63,4%) fazia uso da PQT-padrão e 17 (41,5%) estavam em uso de prednisona oral.

Dos 41 participantes, 18 tinham comorbidades consideradas fatores de risco para a forma grave da Covid-19, tais como: hipertensão arterial sistêmica, *diabetes mellitus*, coronariopatia, doença renal e Sida. Antes da infecção pela Covid-19, 13 pacientes (31,7%) haviam sido diagnosticados com reações hansênicas, sendo 69,2% do tipo 1 e 30,8% do tipo ENH. Além disso, durante a Covid-19, 35 (85,4%) apresentaram anosmia e 31 (75,6%), disgeusia, sendo esses os sintomas mais frequentes na casuística estudada.

Como desfecho da coinfeção dos 41 pacientes, 12 (29,3%) precisaram de internação hospitalar e 6 (14,6%) foram a óbito devido à Covid-19. Dos 6 que faleceram, todos tinham 60 anos de idade ou menos (39-60) e 3 tinham comorbidades. Aparentemente, não houve aumento dos casos de reações hansênicas em coinfectados que não estavam em uso de corticoides sistêmicos.

Em síntese, os resultados sugerem que a coinfeção hanseníase-Covid-19 não parece ter alterado o quadro clínico geral da hanseníase (em sua maioria,

multibacilar). Dos 6 pacientes que foram a óbito devido à Covid-19, metade apresentava comorbidades conhecidas por aumentar o risco de resultados adversos nesta doença.

6.1 IDADE

No presente estudo, a idade dos participantes variou de 24 a 67 anos, com média de idade de 46,22, desvio-padrão de 12,33 e mediana de 45. No Brasil, a população economicamente ativa se estende dos 15 aos 65 anos (considerando o cargo de Menor Aprendiz, ocupado por menores de 18 anos) (IBGE, 2018).

Tanto a hanseníase quanto a Covid-19 são mais frequentes em adultos no Brasil (BRASIL, 2020a; BARBOSA *et al.*, 2020). De acordo com a taxa média de detecção geral de casos novos de hanseníase por 100 mil habitantes, a faixa etária mais prevalente é a de 70 a 79 anos para homens, com 38,04 casos a cada 100 mil habitantes, e 50 a 59 anos para mulheres, com 21,09 casos a cada 100 mil habitantes (BRASIL, 2020a). Na Covid-19, há maior incidência da doença na população adulta (BARBOSA *et al.*, 2020).

As pesquisas sugerem que a maior taxa de mortalidade pela Covid-19 ocorre nos idosos (BONANAD *et al.*, 2020; BARBOSA *et al.*, 2020; YANEZ, 2020). Meta-análise realizada por Bonanad *et al.* (2020) analisou mais de meio milhão de pacientes de diferentes países e concluiu que aqueles com mais de 50 anos e, principalmente, os de mais de 60 anos têm maior suscetibilidade à infecção, manifestações clínicas graves e mortalidade pela Covid-19. No presente estudo, dos 41 pacientes avaliados, 6 foram a óbito, sendo 5 (83,3%) com idade superior a 50 anos.

6.2 SEXO

As evidências sugerem que a maior mortalidade da Covid-19 ocorreu em indivíduos do sexo masculino (BONANAD *et al.*, 2020; YANEZ, 2020). No presente estudo, dos 41 coinfectados avaliados, 19 (46,3%) eram homens e 22 (53,7%) eram mulheres. Dos 6 óbitos, 3 (50%) ocorreram em indivíduos do sexo masculino.

6.3 FORMAS CLÍNICAS DA HANSENÍASE

Neste estudo, dos 41 pacientes avaliados, 29 (70,7%) foram diagnosticados com hanseníase da forma dimorfa; 8 (19,5%), com o tipo virchowiana; 2 (4,9%), com a forma tuberculoide; 1 (2,4%), com forma indeterminada; 1 (2,4%), com forma neural. Sabe-se que pacientes da classificação dimorfa são mais predispostos a desenvolver RH1 e receber tratamento com corticoides sistêmicos (prednisona oral), enquanto pacientes virchowianos têm mais predisposição a ENH e, assim, a precisar de talidomida e/ou corticoides sistêmicos (SCOLLARD; STRYJEWSKA; DACSO, 2020; BRASIL, 2002a). Reações hansênicas e uso de medicamentos imunossupressores serão discutidos nos tópicos a seguir.

6.4 REAÇÕES HANSÊNICAS

Há poucas informações a respeito da infecção simultânea hanseníase–Covid-19, entretanto, a relação da infecção causada pelo SARS-CoV-2 com quadros reacionais da hanseníase tem sido discutida. Segundo Antunes, Goulart e Goulart (2020), a incidência de reações hansênicas pode aumentar com o aumento do número de casos de Covid-19 em pessoas afetadas pela hanseníase. De acordo com Geluk (2018), as reações hansênicas possuem como fator de risco as coinfeções com outras bactérias ou vírus. Tal fato leva-nos a questionar se a infecção pelo SARS-CoV-2 seria fator de risco para essas reações.

Antunes, Goulart e Goulart (2020) alertaram que a infecção pela Covid-19 é fator de risco para o desenvolvimento das reações hansênicas por dois fatores. O primeiro foi visto nos estudos de Huang *et al.* (2020) e Mehta *et al.* (2020), que identificaram uma reação semelhante à RH1. Tal reação foi descrita como uma síndrome de tempestade de citocinas e um perfil pró-inflamatório no plasma durante a infecção pelo SARS-CoV-2 com a presença das citocinas IL-2, IL-7 e TNF- α . Mehta *et al.* (2020) associaram como preditores de letalidade o aumento da ferritina e da IL-6, motivo pelo qual Antunes, Goulart e Goulart (2020) sugerem que a inflamação induzida pelo SARS-CoV-2 pode ser responsável pela forma grave da Covid-19.

Já o segundo fator para o desenvolvimento das reações hansênicas após a infecção pelo SARS-CoV-2 foi visto por Barnes *et al.* (2020), que observaram que durante a

Covid-19 alguns pacientes apresentaram importante infiltrado neutrofílico em capilares pulmonares. Os neutrófilos estão presentes em lesões cutâneas, principalmente em infiltrados perivasculares na derme, e podem liberar IL-8 e TNF- α após estímulo com lipopolissacarídeo, desencadeando o ENH (POLYCARPOU; WALKER; LOCKWOOD, 2017; OLIVEIRA *et al.*, 1999). Por esse motivo, Antunes, Goulart e Goulart (2020) defendem que os neutrófilos, influenciados pela infecção causada pelo SARS-CoV-2, podem contribuir para o desenvolvimento da ENH.

Rathod *et al.* (2020) relataram que pacientes com ENH podem ter aumento dos neutrófilos e LDH, razão pela qual, teoricamente, apresentariam maior risco para a forma grave da Covid-19. Schmitz e Santos (2021) referem que tanto pacientes com ENH quanto pacientes com a forma grave da Covid-19, frequentemente, apresentam neutrofilia, aumento dos marcadores séricos de armadilha extracelular de neutrófilos e alteração na relação neutrófilos-linfócitos.

No presente estudo, não foram avaliadas as dosagens séricas de ferritina e/ou neutrófilos nem de citocinas, que podem ser encontradas nas reações hansênicas bem como na forma grave da Covid-19. Sendo assim, as discussões sobre o impacto da infecção pelo SARS-CoV-2 como fator desencadeador de RH na hanseníase baseiam-se nas observações clínicas anteriores ou durante a Covid-19 ativa.

Neste estudo, dos 41 pacientes avaliados, 13 (31,7%) já apresentavam reação hansênica diagnosticada antes da infecção pela Covid-19 e não foi encontrada evidência de aumento de casos de reação hansênica nos casos de coinfeção, semelhante aos resultados de Arora *et al.* (2021), Barros *et al.* (2021) e Cerqueira *et al.* (2021).

Arora *et al.* (2021) estudaram uma série de casos com 6 pacientes com coinfeção hanseníase-Covid-19 e concluíram que durante a fase ativa da infecção por Covid-19 não houve alteração no curso da hanseníase. Porém, 1 paciente apresentou RH1 e 1 paciente teve exacerbação da RH2 preexistente. Além disso, os pacientes que estavam em uso de corticoides apresentaram boa evolução clínica da Covid-19.

De Barros *et al.* (2021), por sua vez, realizaram uma pesquisa transversal on-line com profissionais de saúde em centros de referência em hanseníase e observaram

que apenas 6 pacientes com a doença em 5 dos 21 (23,8%) centros foram diagnosticados com Covid-19. Dentre esses pacientes, não houve associação significativa entre a forma grave da Covid-19 e o tratamento para reações hansênicas. Além disso, nenhum óbito foi relatado. O estudo de Cerqueira *et al.* (2021), por sua vez, concluiu que a infecção pelo SARS-CoV-2 não aumentou a incidência ou a intensidade das reações hansênicas nos pacientes estudados, destacando que é necessário não ignorar o potencial inflamatório crônico, com possível dano neural.

Na literatura, há relatos de que a prevalência de reação hansênica pode atingir até 63% dos pacientes MB não coinfectados com Covid-19 (BECX-BLEUMINK; BERHE, 1992). Todavia, no presente estudo, não há evidências de que houve mais reações hansênicas na população de pacientes com hanseníase e Covid-19.

6.5 MEDICAMENTOS IMUNOSSUPRESSORES

Como dito anteriormente, medicamentos imunossupressores, por exemplo, a prednisona e a talidomida, são utilizados no tratamento das reações hansênicas, fenômenos inflamatórios que ocorrem durante o curso da hanseníase. Os corticoides sistêmicos também são indicados para tratamento de neurites que ocorrem na doença (BRASIL, 2002a).

No primeiro ano da pandemia de Covid-19, alguns especialistas sugeriram que o uso de corticoides por longo prazo poderia aumentar a suscetibilidade dos pacientes ao SARS-CoV-2 ou que tais medicamentos poderiam contribuir para a evolução de quadros graves da Covid-19, como manifestação da síndrome respiratória aguda grave, principalmente em idosos com comorbidades (RATHOD *et al.* 2020; MAHATO; BHATTARAI; SINGH, 2020).

Com relação à prednisona, a dose de 0,5 mg/kg/dia é considerada moderada, com ação anti-inflamatória, e a dose de 1 a 3 mg/kg/dia é considerada alta, potencialmente imunossupressora (KOUNTZ; CLARK, 1997). A dose utilizada para casos de RH1 é de 1 mg/kg/dia por 4-6 semanas, com redução gradual, programada de acordo com a melhora do quadro clínico, caracterizando-se como dose imunossupressora (BRASIL, 2002a).

Abdelmaksoud e Gupta (2020) também abordam a questão do tratamento por mais de 12 semanas com altas doses de prednisolona e o risco de imunossupressão – fator de risco importante para infecções causadas pelo SARS-CoV-2. Os mesmos autores defendem que pacientes com mais de 60 anos ou em uso de corticoides ou com comorbidades realizem confinamento residencial estrito, devido ao maior risco de complicações ao adquirir a Covid-19. Os autores sugerem a redução da dose para a mínima necessária para o controle da reação e que se evite o uso de drogas que induzem imunossupressão importante, tais como: ciclosporina, metotrexato e azatioprina.

Embora a corticoterapia sistêmica utilizada nos casos de reações hansênicas costume ser longa e em doses variáveis e muitos pacientes sejam considerados como imunossuprimidos e vulneráveis a infecções, tais como a Covid-19, dos 41 pacientes do presente estudo, 17 (41,5%) estavam em uso de prednisona oral. Dos 6 pacientes que foram a óbito, apenas 1 estava em uso de corticoide sistêmico. Deve-se especular que a ação anti-inflamatória do corticoide sistêmico pode ter agido de forma benéfica, evitando a tempestade de citocinas e a Covid-19 grave.

A talidomida tem eficácia comprovada para o tratamento do ENH, sendo a primeira escolha. Esse medicamento é um derivado do ácido glutâmico com propriedades analgésica, anti-inflamatória, imunomoduladora, antiangiogênica (LYER *et al.*, 2021), além de efeito imunossupressor, pois inibe a expressão de TNF- α e IFN- γ (ANTUNES; GOULART; GOULART, 2020). Em 2020, houve discordância sobre a manutenção dessa medicação durante a pandemia da Covid-19: enquanto a Sociedade Brasileira de Dermatologia (SBD, 2020) orientou que o tratamento não deveria ser suspenso, a SBH (2020b) defendeu que o uso deveria ser ponderado com avaliação risco-benefício, ajuste de posologia ou suspensão, dentro do contexto multidisciplinar que a situação de cada caso exigisse.

Neste estudo, dos 4 pacientes diagnosticados com ENH, 2 faziam uso da talidomida. Nos outros 2, o não uso decorreu das seguintes circunstâncias: a) 1 mulher estava em idade fértil, para a qual se optou por prescrever pentoxifilina; b) 1 homem suspendeu a talidomida, por ter utilizado por longo tempo (2015) para controle da RH2, entretanto no momento do recrutamento para este estudo, o paciente estava em uso de prednisona.

Pelo resultado das observações do presente estudo, nem o uso de doses imunossupressoras de prednisona oral em 17 pacientes nem o uso crônico de talidomida em 2 pacientes foi fator de piora no quadro clínico da Covid-19.

6.6 AGEUSIA E ANOSMIA

Além do aumento das citocinas, outra semelhança presente na Covid-19 e na hanseníase, conforme mencionam Abdelmaksoud e Gupta (2020), é a presença de anosmia e hiposmia. Os mecanismos envolvidos nesses sintomas ocorrem de acordo com a ação do agente etiológico de cada doença. O *M. leprae*, por exemplo, pode infectar os receptores olfatórios e o bulbo olfatório nos estágios iniciais da hanseníase (VEYSELLER *et al.*, 2012), enquanto o SARS-CoV-2 pode atuar na interrupção dos impulsos nervosos dos neurônios olfativos para o cérebro (SUTHERLAND, 2020).

Lechien *et al.* (2021) analisaram 2.581 pacientes com Covid-19 confirmada por RT-PCR em 18 hospitais, distribuídos pela França, Bélgica e Itália. Nesse estudo, foram relatadas as seguintes prevalências para anosmia e disgeusia, respectivamente: 71% e 56%. Já no estudo de Sumi *et al.* (2021), realizado no Brasil, observou-se 41% de anosmia em uma população de 95 pacientes com Covid-19. No presente estudo, dos 41 pacientes com coinfeção hanseníase-Covid-19 85,4% apresentaram anosmia e 75,6%, disgeusia.

Conclui-se, assim, que a anosmia e a disgeusia são sintomas que podem auxiliar no diagnóstico da coinfeção hanseníase-Covid-19, devido à sua alta prevalência no presente estudo, mas também mencionada nos estudos supracitados (LECHIEN *et al.*, 2021; SUMI *et al.*, 2021).

6.7 POLIQUIMIOTERAPIA

Como mencionado na introdução deste trabalho, o MS do Brasil orientou que o tratamento da hanseníase não fosse interrompido durante a ocorrência da Covid-19. Também a Sociedade Brasileira de Hansenologia (SBH) recomendou que, durante a pandemia, o tratamento para hanseníase fosse mantido, sendo realizado com PQT-U ou com esquemas alternativos, com oferta, aos pacientes, dos medicamentos

suficientes para 2 ou 3 meses, para evitar deslocamentos aos serviços de saúde e possíveis exposições ao SARS-CoV-2. Caso essa opção não fosse viável, foi sugerido que o paciente enviasse um representante para buscar os medicamentos ou que os recebesse em casa. Além disso, a SBH lembrou que a dapsona pode causar anemia, com consequente dispneia e fadiga, sintomas semelhantes aos da Covid-19. Por esse motivo, os pacientes devem sempre informar que estão fazendo uso desse medicamento em todos os serviços de saúde em que forem atendidos (BRASIL, 2020a; SBH, 2020a; SBH, 2020b).

No presente estudo, 8 pacientes suspenderam a PQT-U. A suspensão ocorreu devido à infecção pela Covid-19, a falta da PQT-U, a queixa de mal-estar e a insuficiência renal. Com base nesses dados, verificou-se a importância de conscientizar a população e os profissionais de saúde de que não é necessário interromper o uso da PQT-U (ou esquemas alternativos para a hanseníase) no momento do diagnóstico da Covid-19 ou diante de um mal-estar sem que haja orientação médica. Além disso, é necessário ampliar as políticas públicas para a distribuição da PQT-U a diversas regiões do país, evitando desabastecimento.

6.8 CLOFAZIMINA

A clofazimina é um corante rimino-fenazínico com ação bacteriostática e também anti-inflamatória. Seu mecanismo de ação é pouco conhecido, mas, provavelmente, se dê por ação direta sobre o DNA bacteriano (WHO, 2018; JOPLING, 1985). A clofazimina é bem tolerada, sendo os efeitos adversos mais comuns: hiperpigmentação da pele, conjuntiva e líquidos orgânicos; ressecamento tegumentar e secura ocular (JOPLING, 1983; DEPS; ANTUNES; YAMASHITA-TOMIMORI, 2007).

Em estudo de Deps, Antunes e Yamashita-Tomimori (2007), foram analisadas 174 ocorrências de efeitos adversos relacionados com a PQT, sendo que a clofazimina foi responsável por 17 (9,78%) ocorrências de manifestações gastrointestinais, 7 (4,02%) de xerodermia e 1 (0,57%) de edema de membros inferiores. No presente estudo, 17 pacientes (41,5%) referiram efeitos adversos causados pela clofazimina, os quais se relacionavam com alterações na coloração e ressecamento da pele.

O estudo de Yuan *et al.* (2021) concluiu que a clofazimina pode ter ação antiviral e interferir na fusão do SARS-CoV-2 com a célula. Os autores testaram em *hamsters* uma dose de 25 mg/kg/dia de clofazimina, dose correlacionada a um tratamento de 200 mg/dia em humanos, e observaram um bloqueio na entrada do SARS-CoV-2 na célula com inibição da fusão celular mediada pela helicase e pela glicoproteína de pico viral. Além disso, foi notada redução na carga viral nos pulmões, ação anti-inflamatória e diminuição da presença do vírus nas fezes. Ainda, o estudo mostrou que as combinações de clofazimina e remdesivir exibiram sinergia antiviral *in vitro* e *in vivo*, como também restrição ao desprendimento viral a partir do trato respiratório superior. A concentração efetiva de clofazimina contra o SARS-CoV-2 *in vitro* é clinicamente atingível com uma dose única de 200 mg d-1 – pico de concentração sérica (C_{max}) de 0,86 µM.

O estudo de Deps *et al.* (2020a) teve casuística de 1.333 pacientes em tratamento para hanseníase, sendo 1.296 em uso de PQT-U com rifampicina, dapsona e clofazimina. Desses, 70 pacientes tiveram coinfeção hanseníase–Covid-19 e 4 foram a óbito. Os autores concluíram que não foi possível relacionar se houve um maior risco de adquirir a forma grave da Covid-19 nessa população em comparação com a população em geral.

No presente estudo, dos 41 pacientes, o único que fazia uso de clofazimina com dose acima de 50 mg por dia foi uma mulher de 39 anos, hipertensa, diabética e obesa que fez uso de 100 mg/dia e foi a óbito devido a complicações da Covid-19. Dos 41 pacientes, 11 (26,7%) fizeram uso de hidroxiclороquina. Nestes, a faixa etária foi de 25 a 67 anos, sendo 3 diabéticos e 1 hipertenso. Quanto à evolução clínica, 1 paciente necessitou de internação hospitalar e nenhum foi a óbito.

6.9 MEDICAMENTOS DE USO CONTÍNUO

No presente estudo, dos 41 pacientes avaliados, 9 (30%) utilizavam 4 ou mais medicamentos de uso contínuo (Tabela 13). Cerqueira *et al.* (2020) estudaram o uso de medicamentos em pacientes em tratamento para hanseníase e identificaram um fenômeno chamado polifarmácia. Os autores concluíram que pacientes que fazem uso de 5 ou mais medicamentos além da PQT-U tiveram risco quase 4 vezes maior de suspensão do tratamento e que a polifarmácia pode diminuir a adesão ao

tratamento da hanseníase e causar hemólise. Com base nisso, dos 9 (30%) pacientes deste estudo que utilizavam 4 ou mais medicamentos de uso contínuo além da PQT-U poderiam, também, apresentar algum risco de suspensão do tratamento para a hanseníase.

6.10 MORBI-MORTALIDADE E EVOLUÇÃO CLÍNICA

Um estudo ecológico realizado por Ferreira *et al.* (2021) em diversas bases de dados (Sistema de Informação de Agravos de Notificação, Sistema de Informações Hospitalares do Sistema Único de Saúde, Sistema de Informações sobre Mortalidade e Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística) concluiu que em 2019 houve menor incidência e menor prevalência de internações hospitalares de pacientes com hanseníase em comparação com 2015. No que tange à mortalidade, houve uma diminuição das taxas de mortalidade específica e uma taxa constante de mortalidade proporcional, considerando-se os dois extremos do intervalo de tempo avaliado.

No presente estudo, dos 41 participantes com a coinfeção hanseníase–Covid-19, 29 (70,7%) não necessitaram de internação hospitalar. Outros 12 (29,3%) foram internados por causa da Covid-19, necessitando do uso de oxigênio nasal. Destes, 6 (14,6%) precisaram de ventilação mecânica e internação em UTI, com evolução para o óbito. Dos 12 pacientes que foram internados, 6 tiveram alta hospitalar. Destes, todos possuíam a hanseníase da forma multibacilar, tinham idades de 26 a 60 anos, sendo 50% do sexo feminino. Dos 6 pacientes, 4 (66,7%) apresentavam comorbidades. As comorbidades acometiam os pacientes da seguinte forma: a HAS estava presente em 3 (50%) deles; a obesidade, em 2 (33,3%); a cardiopatia, em 2 (33,3%); DM2, em 1 (16,7%); pré-diabetes, em 1 (16,7%); IVP, em 1 (16,7%). Quanto aos medicamentos para reações hansênicas, 4 (66,7%) faziam uso de corticosteroides e 1 (16,7%) usava talidomida, conforme Quadro 7.

A taxa de mortalidade é o número de pessoas que morrem por uma causa específica dividido pelo número total de pessoas na população. Até 8 de fevereiro de 2022, 632.946 pessoas haviam morrido pela Covid-19 no Brasil, enquanto o mundo contabilizava 5.759.817 óbitos (JOHNS HOPKINS, 2021). A população no Brasil na data mencionada correspondia a 215.015.736 (WORDOMETER, 2021) e a do

mundo, a 7.925.876.877 (POPULATION MATTERS, 2021). Portanto, a taxa de mortalidade pela Covid-19 no Brasil e no mundo correspondia a, respectivamente, 0,002944 e 0,00727. Neste estudo, dos 41 pacientes com coinfeção hanseníase-Covid-19, 6 foram a óbito, o que representa uma taxa de mortalidade de 0,1.

É importante ressaltar que alguns fatores poderiam contribuir para a elevada taxa de mortalidade dos pacientes com a coinfeção hanseníase–Covid-19. O primeiro deles é que as populações são diferentes, pois os pacientes com hanseníase possuem idade média superior à da população em geral. Dessa forma, obtêm-se denominadores diferentes no cálculo das taxas de mortalidade, o que poderia superestimar os valores encontrados.

Além disso, a perda amostral na amostra selecionada também é um fator importante a ser considerado, visto que dos 70 pacientes com relato de coinfeção 41 foram incluídos neste estudo e 29 foram excluídos pela ausência de confirmação da infecção da Covid-19 ou por não desejarem participar da pesquisa. Na prática clínica, Dops *et al.* (2020a) realizaram um estudo com pacientes com coinfeção hanseníase–Covid-19 no Brasil e observaram que de 1.333 pacientes com hanseníase em tratamento com PQT, 70 (5,2%) tiveram diagnóstico de Covid-19 e, desses, 4 (5,7%) foram a óbito. Conforme os autores, esses dados preliminares não permitiram determinar se as pessoas afetadas pela hanseníase têm risco maior ou menor da Covid-19 e mortalidade relacionada em comparação com a população em geral.

Como indicado no estudo de Cerqueira *et al.* (2021), a incidência de Covid-19 em pessoas afetadas pela hanseníase não divergiu da incidência na população geral nas mesmas localidades do estudo. Os autores observaram que pessoas com hanseníase em tratamento são vulneráveis à Covid-19, porém não foi notada maior gravidade na evolução da doença.

O estudo de Piroth *et al.* (2020) concluiu que a taxa de mortalidade pela Covid-19 é 3 vezes maior que a da *Influenza*. No Brasil, o Sistema de informação de Vigilância da Gripe (2020) mostrou que 58% dos casos graves e 68% dos óbitos por Covid-19 foram do sexo masculino. Quanto à faixa etária, a maioria dos casos graves e dos

óbitos por Covid-19 afeta pacientes acima dos 60 anos, sendo o valor mais expressivo de óbitos dos 70 aos 89 anos (COP, 2020).

6.11 TRIPLA COINFECÇÃO

Informações dos pacientes que foram diagnosticados com tripla coinfeção são apresentadas no Quadro 9. Nota-se que um dos participantes deste estudo apresentou tripla coinfeção hanseníase, HIV/Aids e Covid-19. Trata-se de um paciente do sexo masculino, 40 anos, procedente de Vitória (ES), que, antes da infecção pelo SARS-CoV-2, havia sido diagnosticado com hanseníase virchowiana, Sida e ENH. O paciente fazia uso de PQT-U-padrão, terapia antirretroviral e prednisona. Como história patológica pregressa, houve um infarto agudo do miocárdico em 2018 e um acidente vascular cerebral (AVC) em 2013. Apesar dos fatores de risco para SRAG, o paciente teve uma boa evolução da Covid-19, não necessitando de internação hospitalar e sem a presença de sintomas persistentes após a infecção pelo novo coronavírus.

Outro paciente recrutado neste estudo, um homem de 43 anos, procedente de Brasília (DF), foi diagnosticado com tripla infecção (hanseníase, Covid-19 e doença de Chagas). Esse caso foi relatado por Kurizky *et al.* (2020), que descreveram que o paciente não apresentou agravamento do quadro relacionado com hanseníase, nem piora da cardiomiopatia chagásica ou a forma grave da Covid-19. Por esse motivo, os autores acreditam que o tratamento para hanseníase pode ter contribuído para a boa evolução clínica devido à ação imunomoduladora do esquema alternativo utilizado (rifampicina, ofloxacina e minociclina). Os autores ainda especularam que a exposição ao *M. leprae*, semelhante ao *Mycobacterium bovis* (bactéria utilizada na fabricação da vacina BCG – Bacilo de Calmette-Guérin), poderia ter ação protetora.

O terceiro caso de paciente com tripla infecção neste estudo refere-se ao da presença concomitante de hanseníase, eumicetoma e Covid-19. Trata-se de paciente do sexo feminino, 39 anos, procedente de Vitória (ES) e que estava em uso de pentoxifilina devido a ENH. Ela apresentou queixa de dispneia a pequenos esforços, febre, tosse seca e fadiga e foi diagnosticada com pneumonia e Covid-19 após RT-PCR positivo para a doença. A paciente necessitou de internação

hospitalar e foi a óbito devido à Covid-19, apesar da pouca idade e ausência de outras comorbidades.

6.12 ESTIGMA SOCIAL E COMUNICAÇÃO EM SAÚDE

É importante abordar o contato do estigma social no contexto da hanseníase e da Covid-19. A Covid-19 é uma doença nova, ainda não totalmente elucidada, fato responsável pela manutenção da população sobre contínua apreensão e medo. Tais fatores podem levar ao estigma dos contaminados e dos grupos vulneráveis a uma possível infecção (OMS, 2020d). Trata-se, portanto, de situação semelhante à que ocorre nos pacientes afetados pela hanseníase, doença extremamente estigmatizante.

O estigma pode levar as pessoas a ocultarem a doença para evitar a discriminação, impedir a procura por assistência médica e desencorajar os pacientes a adotar comportamentos saudáveis (OMS, 2020d). Em função disso, é extremamente importante que pesquisas sejam realizadas e que os resultados sejam divulgados para a população de forma mais explícita possível, com a promoção de diversas ações, como publicação de artigos, realização de cursos e *lives* com esse intuito para profissionais de saúde bem como a população em geral. Ações de educação e comunicação em saúde desmistificam notícias falsas e que dificultam o enfrentamento e controle da hanseníase e da Covid-19.

6.13 NOTIFICAÇÕES DE HANSENÍASE DURANTE A PANDEMIA DE COVID-19

Matos *et al.* (2021) observaram diminuição no número de novos casos de hanseníase notificados no estado da Bahia (Brasil) no período de janeiro a setembro de 2020 (período da pandemia da Covid-19) em comparação com os meses de janeiro a setembro de 2019. Os autores concluíram que essa redução pode indicar uma diminuição do número de diagnósticos realizados e possível aumento na prevalência oculta da hanseníase, com a manutenção da transmissão da doença. Marques *et al.* (2021) realizaram um estudo que observou resultado na mesma direção: uma redução de 48,4% no número de casos de hanseníase notificados no Brasil durante 2020. Os autores sugeriram a implantação de medidas públicas para melhorar o acesso dos pacientes portadores da hanseníase.

Arquer *et al.* (2021) relataram que em 2020, na Índia, houve redução de 63% dos casos novos de hanseníase notificados em comparação com 2019, sendo eles, respectivamente, 8.270 e 22.000. Além disso, a notificação de casos novos em crianças e mulheres teve uma queda de 70% em 2020 em comparação com 2019. Dietrich e Kasang (2021) referem que a pandemia do novo coronavírus limitou as medidas nacionais de controle da hanseníase em 2020 e que muitas das que haviam sido conquistadas nos anos anteriores foram afetadas pela pandemia. Os autores associam tais resultados à diminuição do funcionamento do serviço de procura de casos ativos de hanseníase, à restrição no funcionamento dos serviços de saúde, ao distanciamento social e à restrição às viagens.

Dharmshaktu (2020) observou uma importante associação entre a endemicidade de hanseníase e o número de casos de Covid-19 em vários países. Os 39 países endêmicos para hanseníase colaboraram com apenas 1,67% do total de casos e 1,19% das mortes por Covid-19 no mundo. Trata-se de países, em sua maioria, em desenvolvimento e, conforme o autor, talvez por isso, muitos casos de Covid-19 não estejam sendo notificados.

6.14 DISTANCIAMENTO SOCIAL E QUESTÕES SOCIOECONÔMICAS

Rathod *et al.* (2020) sublinham que muitos pacientes com hanseníase possuem baixo nível socioeconômico e vivem em situações de aglomeração, o que inviabiliza a prática do distanciamento social e facilita a infecção pelo SARS-CoV-2. Os autores sugerem a promoção do empoderamento dos pacientes com técnicas de autocuidado e uso de plataformas e mídia social para orientações e aconselhamento psicossocial – principalmente em situações de depressão decorrente do isolamento social, perda do emprego e dificuldades econômicas ou estigma e discriminação.

Mahato, Bhattarai e Singh (2020) e Thangaraju *et al.* (2020) discutem a importância dessas questões para os pacientes com hanseníase durante a pandemia da Covid-19, destacando que aqueles com baixo nível socioeconômico podem não ter acesso a sabonetes e desinfetantes para a lavagem de mãos, além de possível dificuldade na higiene devido à presença de deformidades, rachaduras e xerodermia. Além disso, o distanciamento social e restrições de viagem associados ao estigma, discriminação, solidão e isolamento podem contribuir para doenças de saúde mental

(MAHATO; BHATTARAI; SINGH, 2020; THANGARAJU *et al.*, 2020). Assim, Mahato, Bhattarai e Singh (2020) asseveram que, para, de fato, eliminar a hanseníase, é necessário abordar e agir sobre aspectos sociais (habitacionais, nutricionais, educacionais, de saneamento básico etc.).

7 CONCLUSÕES

A seguir, destacam-se algumas observações obtidas com este estudo.

- a) Os sintomas mais prevalentes nos pacientes da coinfeção hanseníase– Covid-19 foram anosmia, astenia e disgeusia.
- b) Não houve ocorrência concomitante de reação hansênica em pacientes com Covid-19.
- c) Os resultados indicaram que a Covid-19 nos pacientes com hanseníase não mostrou diferenças identificáveis no desfecho em relação às variáveis avaliadas, como idade, sexo, forma clínica da hanseníase, uso de PQT-U ou de esquemas alternativos para hanseníase, presença de reações hansênicas, uso de corticoides e talidomida.
- d) Nesta série de casos, o uso de corticoides sistêmicos com doses imunossupressoras não foi associado com casos graves de Covid-19, sugerindo que o efeito anti-inflamatório do corticoide pode ter agido de forma protetora contra a tempestade de citocinas da Covid-19.
- e) Considerando-se a presença de diversas comorbidades e o uso de diversos medicamentos contínuos na casuística estudada, é importante a atenção dos profissionais de saúde para o fenômeno da polifarmácia, fato que pode diminuir a adesão ao uso da PQT, mas também causar efeitos adversos e interações medicamentosas, complicando quadros clínicos de diversas doenças.
- f) A maioria dos pacientes com tripla coinfeção não evoluiu para a forma grave da Covid-19, de modo que não necessitaram de internação hospitalar ou de uso de oxigênio.
- g) Em linhas gerais, a mortalidade pela Covid-19 no grupo estudado foi alta. Porém, não se pode extrapolar e concluir que as pessoas afetadas pela hanseníase têm risco maior de mortalidade pela Covid-19 em comparação com a população em geral. Para tal afirmativa, será necessário realizar um estudo com grupo-controle de faixa etária e comorbidades semelhantes às do

grupo coinfectado, observando, nesses pacientes, sua evolução clínica na presença de novas VoC's do SARS-CoV-2 e no contexto pós-vacinação contra Covid-19.

- h) Além disso, sugere-se a realização de novos estudos sobre o tema, visto que o cenário atual se caracteriza pelo advento da vacinação contra a Covid-19 e pelo surgimento de novas variantes do SARS-CoV-2.
- i) É importante, por fim, reiterar que a hanseníase é uma doença estigmatizante, com possível comprometimento nervoso e desenvolvimento de incapacidades. Em um contexto de pandemia, com medidas de distanciamento e aumento da pressão sobre o sistema de saúde, há dificuldade de acesso, de novos diagnósticos, tratamento e acompanhamento pelos usuários em geral, como também para os pacientes de hanseníase. Por esse motivo, é necessária a implementação de políticas públicas para garantir a esta população não só o acesso, mas também a qualidade de vida que ela merece.

7.1 COMENTÁRIOS FINAIS: LIMITAÇÕES

Quanto às limitações do estudo, mencionam-se o viés de seleção, pequeno tamanho amostral e ausência de grupo-controle. O viés de seleção associa-se ao fato de que casos típicos ou graves da doença são mais facilmente identificados e casos raros ou leves, como pacientes com hanseníase com infecção assintomática pelo SARS-CoV-2, podem não ter sido incluídos. Já a extensão reduzida da amostra analisada diminui o poder estatístico para detecção de diferenças. Além disso, não houve grupo-controle para comparação de pacientes com hanseníase com pacientes não infectados ou com a população em geral.

REFERÊNCIAS

- ABDELMAKSOU, Ayman; GUPTA, Sunil K. Management of leprosy patients in the era of COVID-19. **Dermatol Ther**, Florence, v. 33, n. 4, 2020. Disponível em: <http://doi.org/10.1111/dth.13631>. Acesso em: 18 jan. 2021.
- ANVISA – AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. **Nota Técnica GVIMS/GGTES/ANVISA nº 07, de 8 de maio de 2020**. Orientações para prevenção e vigilância epidemiológica das infecções por SAR-CoV-2 (COVID-19) dentro dos serviços de saúde. Brasília, 2020. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/centraisdeconteudo/publicacoes/servicosdesaude/notas-tecnicas/nota-tecnica-no-07-de-2020/view>. Acesso em: 23 jul. 2021.
- ANVISA – AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. **Testes para Covid-19: perguntas e respostas**. Brasília, 2021. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/documents/219201/4340788/Perguntas+e+respostas+-+testes+para+Covid-19.pdf/9fe182c3-859b-475f-ac9f-7d2a758e48e7>. Acesso em: 23 jun. 2020.
- AMERICAN COLLEGE OF RADIOLOGY. **ACR Recommendations for the use of Chest Radiography and Computed Tomography (CT) for Suspected COVID-19 Infection**. 2020. Disponível em: <https://www.acr.org/Advocacy-and-Economics/ACR-Position-Statements/Recommendations-for-Chest-Radiography-and-CT-for-Suspected-COVID19-Infection>. Acesso em: 01 mar. 2021.
- ANSEMS, Kelly *et al.* Remdesivir for the treatment of COVID-19. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, n. 8, Aug. 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD014962>. Acesso em: 25 jan. 2022.
- ANTUNES, Douglas E.; GOULART, Isabela M. B.; GOULART, Luiz R. Will cases of leprosy reaction increase with COVID-19 infection? **PloS Negl Trop Dis.**, California, v. 14, n. 7, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0008460>. Acesso em: 17 jan. 2021.
- ARORA, Sandeep *et al.* Hansen's disease in the era of COVID-19: an observation on a series of six patients with co-infection. **Dermatol Ther.**, v. 34, n. 2, 2021. Disponível em: <http://doi.org/10.1111/dth.14827>. Acesso em: 17 jan. 2021.
- ARQUER, Guillermo R. de *et al.* COVID-19 and leprosy new case detection in India. **Lepr Rev.**, v. 92, p. 88-91, 2021. Disponível em: https://leprosyreview.org/admin/public/article_shell/uploads/article_files/Lepra/LEPR OSY/92/1/lr2021008/lr2021008.pdf. Acesso em: 15 jan. 2022.
- BAO, Cuiping *et al.* Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) CT findings: a systematic review and meta-analysis. **J. Am. Coll. Radiol**, v. 17, n. 6, p. 701-709, 2020. Disponível em: <http://doi.org/10.1016/j.jacr.2020.03.006>. Acesso em: 20 jan. 2021.
- BARBOSA, Isabelle R. *et al.* Incidência e mortalidade por COVID-19 na população idosa brasileira e sua relação com indicadores contextuais: um estudo ecológico. **Rev. Bras. Geriatr. Gerontol**, v. 23, n. 1, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/1981-22562020023.200171>. Acesso em: 20 jan. 2021.

- BARNES, Betsy J. *et al.* Targeting potential drivers of COVID-19: neutrophil extracellular traps. **The Journal of Experimental Medicine**, v. 217, n. 6, Disponível em: <http://doi.org/10.1084/jem.20200652>. Acesso em: 18 jan. 2021.
- BARROS, Barbara de *et al.* An assessment of the reported impact of the COVID-19 pandemic on leprosy services using an online survey of practitioners in leprosy referral centres. **Trans R Soc Trop Med Hyg.**, v. 15, n. 12, p. 1456-1461, 2021. Disponível em: <http://doi.org/10.1093/trstmh/trab084>. Acesso em: 26 jan. 2021.
- BECX-BLEUMINK, M.; BERHE, D. Occurrence of reactions, their diagnosis and management in leprosy patients treated with multidrug therapy; experience in the leprosy control program of the All Africa Leprosy and Rehabilitation Training Center (ALERT) in Ethiopia. **Int J Lepr Other Mycobact Dis.**, v. 60, p. 173-184, 1992. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1522359/>. Acesso em: 22 jan. 2021.
- BELTRÁN-ALZATE, Camilo *et al.* Leprosy drug resistance surveillance in Colombia: the experience of a sentinel country. **PLoS Negl. Trop. Dis.**, v. 10, Oct. 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0005041>. Acesso em: 18 jan. 2021.
- BODDINGIUS, J. The occurrence of *Mycobacterium leprae* within axons of peripheral nerves. **Acta Neuropathol.**, v. 27, p. 257-270, 1974. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/BF00687635>. Acesso em: 21 jan. 2021.
- BONANAD, Clara *et al.* The effect of age on mortality in patients with COVID-19: a meta-analysis with 611,583 subjects. **Journal of the American Medical Directors Association**, v. 21, n. 7, p. 915-918, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jamda.2020.05.045>. Acesso em: 22 jan. 2021.
- BRASIL. Ministério da Saúde. **Diretrizes para vigilância, atenção e eliminação da hanseníase como problema de saúde pública: manual técnico-operacional.** Brasília, 2016. Disponível em: http://portal.saude.pe.gov.br/sites/portal.saude.pe.gov.br/files/diretrizes_para_eliminacao_hanseniase_-_manual_-_3fev16_isbn_nucom_final_2.pdf. Acesso em: 01 fev. 2021.
- BRASIL. Ministério da Saúde. **Diagnóstico.** 2021a. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/coronavirus/diagnostico#:~:text=Diagn%C3%B3stico%20cl%C3%ADnico,sintomas%20caracter%C3%ADsticos%20da%20covid%2D19>. Acesso em: 10 fev. 2022.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Guia para controle da Hanseníase. **Cadernos de Atenção Básica nº 10.** Brasília, 2002a. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/guia_controle_hanseniase_cab10.pdf. Acesso em: 20 jan. 2022.
- BRASIL. Ministério da Saúde. **Guia para o controle da hanseníase.** Brasília, 2002b. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/guia_de_hanseniase.pdf. Acesso em: 12 jan. 2021.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Guia prático sobre a hanseníase**. Brasília, 2017. Disponível em: https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/guia_pratico_hanseniase.pdf. Acesso em: 01 fev. 2021.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Lei nº 10.651 de 16 de abril de 2003**. Dispõe sobre o controle do uso da talidomida. Brasília, 2003. Disponível em: <https://legislacao.presidencia.gov.br/atos/?tipo=LEI&numero=10651&ano=2003&ato=d5eUTUq10dRpWT603>. Acesso em: 20 jan. 2022.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Manual de Normas e Procedimentos para Implantação de esquemas Multidrogas OMS**. Brasília, 1986.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Ministério da Saúde orienta a continuidade do tratamento para hanseníase**. Brasília, 2020a. Disponível em: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/lis-47221>. Acesso em: 01 fev. 2021.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Nota técnica nº 16/2021-CGDE/DCCI/SVS/MS**. Brasília, 2021b. Disponível em: https://www.conass.org.br/wp-content/uploads/2021/07/SEI_MS-0020845770-Nota-Te%CC%81cnica-16.pdf. Acesso em: 15 jan. 2022.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Orientações para uso: corticosteroides em Hanseníase**. Brasília, 2010. Disponível em: https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/orientacoes_para_corticosteroides_hanseniase.pdf. Acesso em: 20 jan. 2022.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Portaria conjunta nº 125, de 26 de março de 2009**. Define ações de controle da hanseníase. Brasília, 2009. Disponível em: https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/svs/2009/poc0125_26_03_2009.html. Acesso em: 20 jan. 2021.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Portaria nº 65, de 28 de dezembro de 2020**. Torna pública a decisão de ampliar o uso da claritromicina para o tratamento de pacientes com hanseníase resistente a medicamentos, no âmbito do SUS, condicionada a apresentação de dados de vida real em três anos e conforme Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Ministério da Saúde. Brasília, 2020b. Disponível em: http://www.poderesaude.com.br/novosite/images/OFICIAL_-_29.12.2020.pdf. Acesso em: 01 fev. 2021.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Primeiro caso de Covid-19 no Brasil permanece sendo o de 26 de fevereiro**. Brasília, 2020c. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/noticias/2020/julho/primeiro-caso-de-covid-19-no-brasil-permanece-sendo-o-de-26-de-fevereiro>. Acesso em: 01 fev. 2021.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Rendesivir para tratamento de pacientes com COVID-19 hospitalizados com pneumonia e necessidade de suplementação de oxigênio**. Brasília, 2021c. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2021/20210615_Relatorio_rendesivir_covid19_CP_54.pdf. Acesso em: 26 jan. 2022.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Boletim Epidemiológico da Hanseníase**. Brasília, 2020d. Disponível em: <http://www.aids.gov.br/pt-br/pub/2020/boletim-epidemiologico-de-hanseniaze-2020>. Acesso em: 20 jan. 2022.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Talidomida**: orientação para o uso controlado. Brasília, 2014. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/talidomida_orientacao_para_uso_controlado.pdf. Acesso em: 12 jan. 2021.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Saúde Brasil 2020/2021**: uma análise da situação de saúde diante da pandemia de covid-19, doença causada pelo coronavírus SARS-CoV-2. 2022. Disponível em: https://www.gov.br/saude/pt-br/centrais-de-conteudo/publicacoes/publicacoes-svs/vigilancia/saude-brasil-2020-2021_situacao-de-saude-diante-da-covid-19.pdf/view. Acesso em: 22 fev. 2022.

BÜHRER, Samira S. *et al.* A simple dipstick assay for the detection of antibodies to phenolic glycolipid-I of *Mycobacterium leprae*. **Am. J. Trop. Med. Hyg.**, v. 58, p. 133-136, 1998. Disponível em: <http://doi.org/10.4269/ajtmh.1998.58.133>. Acesso em: 22 jan. 2022.

CANDIDO, Darlan S. *et al.* Evolution and epidemic spread of SARS-CoV-2 in Brazil. **Science**, v. 369, n. 6508, p. 1255-1260, 2000. Disponível em: <https://www.sciencemag.org/lookup/doi/10.1126/science.abd2161>. Acesso em: 22 jan. 2022.

CAVALCANTI, Alexandre, B. *et al.* Hydroxychloroquine with or without Azithromycin in mild-to-moderate Covid-19. **N Engl J Med.**, v. 383, p. 2041-2052, 2020. Disponível em: https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2019014?query=featured_home#article_citing_articles. Acesso em: 26 jan. 2022.

CDC – CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. **Coronavirus Disease 2020 (COVID-19)**: overview. 2020a. Disponível em: <https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/coronavirus/symptoms-causes/syc-20479963>. Acesso em: 23 jun. 2020a.

CDC – CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. **Coronavirus Disease 2020 (COVID-19)**: symptoms of coronavirus. 2020b. Disponível em: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/symptoms-testing/symptoms.html>. Acesso em: 23 jun. 2020.

CDC – CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. **Hansen's Disease (Leprosy)**: transmission. how do people get hansen's disease? 2017. Disponível em: <https://www.cdc.gov/leprosy/transmission/index.html>. Acesso em: 30 maio 2021.

CERQUEIRA, Selma R. P. S. *et al.* The influence of leprosy-related clinical and epidemiological variables in the occurrence and severity of COVID-19: A prospective real-world cohort study. **PLoS Negl Trop Dis.**, v. 15, n.7, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0009635>. Acesso em: 04 ago. 2021.

CERQUEIRA, Selma R. P. S. *et al.* The interference of polypharmacy and the importance of clinical pharmacy advice in the treatment of leprosy: a case-control study. **Rev Soc Bras Med Trop.**, v. 53, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/0037-8682-0114-2020>. Acesso em: 29 jan. 2021.

CHAITANYA, Sundeep *et al.* Increased serum circulatory levels of interleukin 17F in type 1 reactions of leprosy. **Journal of Clinical Immunology**, v. 32, n. 6, p. 1415–20, 2012. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s10875-012-9747-3>. Acesso em: 17 jan. 2021.

CHATE, Rodrigo *et al.* Apresentação tomográfica da infecção pulmonar na COVID-19: experiência brasileira inicial. **J. bras. pneumol.**, v. 46, n. 2, 2020. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1806-37132020000200300&lng=en&nrm=iso. Acesso em: 02 jan. 2021.

COHEN, Pieter. COVID-19: Outpatient evaluation and management of acute illness in adults. **UpToDate**, 2021. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/covid-19-outpatient-evaluation-and-management-of-acute-illness-in-adults?search=COVID%20TREATMENT&source=search_result&selectedTitle=2~150&usage_type=default&display_rank=2. Acesso em: 22 jan. 2022.

COP – CENTRO DE OPERAÇÕES DE EMERGÊNCIAS. **Doença pelo coronavírus 2019**. Brasília, 26 mar. 2020. Disponível em: https://setorsaude.com.br/wp-content/uploads/2020/03/2020-03-26-COVID-ATUALIZA%C3%87%C3%83O-DE-VIGIL%C3%82NCIA-EPIDEMIOL%C3%93GICA-QUINTA.pdf_compressed.pdf. Acesso em: 29 jan. 2021.

CYRANOSKI, David. Profile of a killer: the complex biology powering the coronavirus pandemic. **Nature**, v. 581, n. 7806, p. 22-26, 2020. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/d41586-020-01315-7>. Acesso em: 26 jan. 2021.

DAS, Nirmalya K. *et al.* A quality of life study of patients with leprosy attending the Dermatology OPD of a Tertiary Care Center of Eastern India. **Indian J Dermatol**, v. 65, p. 42-46, 2020. Disponível em: http://doi.org/10.4103/ijd.IJD_729_18. Acesso em: 26 jan. 2021.

DEPS, Patrícia D. *et al.* Contact with armadillos increases the risk of leprosy in Brazil: a case control study. **Indian Journal of Dermatology, Venereology and Leprology**, v. 74, n. 4, p. 338-342, 2008. Disponível em: <https://doi.org/10.4103/0378-6323.42897>. Acesso em: 21 mar. 2021.

DEPS, Patrícia D. *et al.* COVID-19 in persons affected by Hansen's disease in Brazil. **Medrxiv Preprint**, Dec. 2020a. Disponível em: <https://doi.org/10.1101/2020.12.11.20247262>. Acesso em: 21 mar. 2021.

DEPS, Patrícia D. *et al.* Prevalence of *Mycobacterium leprae* in armadillos in Brazil: a systematic review and meta-analysis. **PLoS Negl Trop Dis.**, v. 14, n. 3, 2020b. Disponível em: <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0008127>. Acesso em: 21 mar. 2021.

DEPS, Patrícia D.; ANTUNES, João M. A. P.; TOMIMORI-YAMASHITA, Jane. Detection of *Mycobacterium leprae* infection in wild nine-banded armadillos (*Dasypus*

novemcinctus) using the rapid ML Flow test. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 40, n. 1, p. 86-87, 2007. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S0037-86822007000100019>. Acesso em: 21 mar. 2021.

DEPS, Patrícia D.; FLORIAN, Marcos C. Aspectos clínicos e classificação da hanseníase. In: DEPS, Patrícia D. **Hanseníase na prática clínica**. Editora dos Editores: São Paulo, 2022. p. 85-114.

DEPS, Patrícia D.; SANTOS, Aldalberto, R.; YAMASHITA-TOMIMORI, Jane. Detection of *Mycobacterium leprae* DNA by PCR in blood sample from Nine-Banded Armadillo: preliminary results. **International Journal of Leprosy and Other Mycobacterial Diseases**, v. 70, n. 1, p. 34-35, 2002. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12120038/>. Acesso em: 21 mar. 2021.

DEPS, Patrícia D.; TRINDADE, Maria A. B. Episódios reacionais da hanseníase. In: DEPS, Patrícia D. **Hanseníase na prática clínica**. Editora dos Editores: São Paulo, 2022. p. 125-144.

DEPS, Patrícia; ANTUNES, João M. A. P.; COLLIN, Simon M. Zoonotic risk of Hansen's disease from community contact with wild armadillos: a systematic review and meta-analysis. **Zoonoses Public Health**, v. 68, n. 2, p. 153-164, 2021. Disponível em: <http://doi.org/10.1111/zph.12783>. Acesso em: 15 jan. 2022.

DERTLIOĞLU, Selma B.; KARLIDAĞ, Gülден E.; AĞLAMIŞ, Serpil. Clinical findings in patients with leprosy who are infected with COVID-19: a case series from Elazığ, Turkey. **Leprosy Review**, 2021, v. 92, n. 2, p. 134-140. Disponível em: <https://leprosyreview.org/article/92/2/20-21015>. Acesso em: 15 jan. 2022.

DHARMSHAKTU, N. S. An exploratory review of magnitude of COVID19 Cases in non-leprosy affected countries to leprosy endemic countries. **Epidem Int.**, v. 5, n. 2, p. 1-9, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.24321/2455.7048.202010>. Acesso em: 21 jan. 2021.

DIETRICH, Sebastian; KASANG, Christa. Lepra 2020 – COVID-19 Beeinträchtigt Lepraaktivitäten weltweit. **Epid Bull.**, v. 4, p. 10-12, 2021. Disponível em: <http://doi.org/10.25646/7844>. Acesso em: 08 jan. 2022.

DO ESPÍRITO SANTO, Rachel B. *et al.* Case report: leprosy osteoarticular alterations mimicking rheumatoid arthritis. **Am J Trop Med Hyg.**, v. 102, n. 6, p. 1316-1318, 2020. Disponível em: <http://doi.org/10.4269/ajtmh.19-0723>. Acesso em: 08 jan. 2022.

DO ESPÍRITO SANTO, Rachel B. *et al.* Evaluation of proposed cranial and maxillary bone alteration parameters in persons affected by Hansen's disease. **PLoS Negl Trop Dis.**, v. 15, n. 8, 2021. Disponível em: <http://doi.org/10.1371/journal.pntd.0009694>. Acesso em: 08 jan. 2022.

EUROPEAN CENTRE FOR DISEASE PREVENTION AND CONTROL. **Weekly epidemiological update**: Omicron variant of concern (VOC) – week 2 (data as of 20 January 2022) EU/EEA. 2022. Disponível em: <https://www.ecdc.europa.eu/en/news-events/weekly-epidemiological->

[update-omicron-variant-concern-voc-week-2-data-20-january-2022](#). Acesso em: 23 jan. 2022.

FANG, Lei; KARAKIULAKIS, George; ROTH, Michael. Are patients with hypertension and *diabetes mellitus* at increased risk for COVID-19 infection? **Lancet Respir Med.**, 2020, n. 20, p. 30116-8. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30116-8](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30116-8). Acesso em: 08 jan. 2022.

FERREIRA, Guilherme Ribeiro *et al.* Estudo ecológico: perfil da morbimortalidade por hanseníase no Brasil entre 2015 e 2019. **Colloquium Vitae**, v. 13, n. 1, p. 52-56, 2021. Disponível em: <https://revistas.unoeste.br/index.php/cv/article/view/4202>. Acesso em: 18 jan. 2022.

FERREIRA, Leonardo G.; ANDRICOPULO, Adriano D. Covid-19: small-molecule clinical trials landscape. **Curr. Top. Med. Chem.**, v. 20, n. 18, p.1577-1580, 2020. Disponível em: <http://doi.org/10.2174/156802662018200703154334>. Acesso em: 08 jan. 2022.

FITNESS, Jodene *et al.* Large-scale candidate gene study of leprosy susceptibility in the Karonga district of northern Malawi. **Am J Trop Med Hyg.**, v. 71, n. 3, p. 330-340, 2004. Disponível em: <https://doi.org/10.4269/ajtmh.2004.71.330>. Acesso em: 08 jan. 2022.

FREITAS, André R. R.; GIOVANETTI, Marta; ALCANTARA Luiz C. J. Variantes emergentes do SARS-CoV-2 e suas implicações na saúde coletiva. **Interam J Med Heal.**, v. 4, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.31005/iajmh.v4i.181>. Acesso em: 18 jan. 2022.

GARBINO, José A. *et al.* Primary neural leprosy: systematic review. **Arq. Neuropsiquiatr.**, v. 71, p. 397-404, 2013. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/0004-282X20130046>. Acesso em: 08 jan. 2022.

GARBINO, José A. O paciente com suspeita de hanseníase primariamente neural. **Hansenol. Int.**, v. 32, n. 2, p. 203-206, 2007. Disponível em: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/ses-31374>. Acesso em: 08 jan. 2022.

GAUTRET, Philippe *et al.* Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. **International Journal of Antimicrobial Agents**, v. 56, 2020. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7102549/pdf/main.pdf>. Acesso em: 26 jan. 2022.

GELUK, Annemieke. Correlates of immune exacerbations in leprosy. **Semin Immunol.**, v. 39, p. 111-118, 2018. Disponível em: <http://doi.org/10.1016/j.smim.2018.06.003>. Acesso em: 19 jan. 2021.

GOULART, Isabela M. B.; PENNA, Gerson O.; CUNHA, Gabriel. Imunopatologia da hanseníase: a complexidade dos mecanismos da resposta imune do hospedeiro ao *Mycobacterium leprae*. **Rev. Soc. Bras. Med. Trop.**, v. 5, n. 4, p. 363-375, 2002. Disponível em: <http://doi.org/10.1590/S0037-86822002000400014>. Acesso em: 11 jan. 2021.

HAN, Xiang *et al.* Comparative sequence analysis of *Mycobacterium leprae* and the new leprosy-causing *Mycobacterium lepromatosis*. **J Bacteriol.**, v. 191, n. 19, p. 6067-6074, 2009. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2747882/>. Acesso em: 18 jan. 2021.

HIRATA, Tsunehiko. Electron microscopic observations of acid-fast bacilli in nasal mucosal biopsies of lepromatous leprosy patients. **Int J Lepr Other Mycobact Dis.**, v. 53, p. 577-581, 1985. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3910747/>. Acesso em: 08 jan. 2022.

HUANG, Chaolin *et al.* Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. **Lancet**, v. 395, n. 10223, p. 497-506, 2020. Disponível em: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(20\)30183-5/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(20)30183-5/fulltext). Acesso em: 18 jan. 2021.

IBGE. **Estatísticas de gênero**. 2018 Disponível em: <https://www.ibge.gov.br/apps/snig/v1/?loc=0&cat=-1,1,2,-2,-3,128&ind=4726>. Acesso em: 16 jan. 2022.

ICTV – INTERNATIONAL COMMITTEE ON TAXONOMY OF VIRUSES. **Virus taxonomy**: release. Washington, 2018b. Disponível em: <https://talk.ictvonline.org/taxonomy/>. Acesso em: 05 jan. 2021.

INTITUTE ALLIANCE AGAINST LEPROSY. Teste para diagnóstico de hanseníase. [s. d.]. Disponível em: <https://www.allianceagainstleprosy.org/sobre-a-doenca/teste-diagnostico/>. Acesso em: 23 jan. 2022.

JANKA, Grita E.; LEHMBERG, Kai. Hemophagocytic syndromes: an update. **Blood Rev.**, v. 28, n. 4, p. 135-142, 2014. Disponível em: <http://doi.org/10.1016/j.blre.2014.03.002>. Acesso em: 15 fev. 2021.

JOHNS HOPKINS. **Coronavírus Resource Center**: mortality analyses – mortality in the most affected countries. 2021. Disponível em: <https://coronavirus.jhu.edu/data/mortality>. Acesso em: 09 jan. 2021.

JOPLING, W. H. Side-effects of antileprosy drugs in common use. **Lepr Rev.**, 54, p. 261-270, 1985. Disponível em: <http://doi.org/10.5935/0305-7518.19830032>. Acesso em: 21 jan. 2022.

KARIM, Salim S. A.; KARIM, Quarraisha A. Omicron SARS-CoV-2 variant: a new chapter in the COVID-19 pandemic. **Lancet**, v. 398, n. 10317, p. 2126-2128, 2021. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)02758-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)02758-6). Acesso em: 08 jan. 2022.

KOUNTZ, D. S.; CLARK, C. L. Safely withdrawing patients from chronic glucocorticoid therapy. **Am Fam Physician**, v. 55, n. 2, p. 521-525, 1997. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9054221/#:~:text=The%20keys%20to%20success%20in,is%20safe%2C%20practical%20and%20reliable>. Acesso em: 20 jan. 2022.

KUMAR, Bhushan; UPRETY, Shraddha; DOGRA, Sunil. Clinical diagnosis of leprosy. 2017. *In: In: SCOLLARD, David M.; GILLIS, Thomas P. (Eds.). International*

textbook of leprosy. 2016. Chapter 2.1. Disponível em:

<https://internationaltextbookofleprosy.org/chapter/diagnosis-leprosy#clinical-features-of-leprosy>. Acesso em: 08 jan. 2022.

KURIZKY, Patricia Shu *et al.* The challenge of concomitant infections in the coronavirus disease 2019 pandemic era: severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection in a patient with chronic Chagas disease and dimorphic leprosy. **Rev. Soc. Bras. Med. Trop.**, n. 53, 2020. Disponível em:

<https://doi.org/10.1590/0037-8682-0504-2020>. Acesso em: 18 jan. 2022.

LAUER, Stephen *et al.* The Incubation Period of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) From Publicly Reported Confirmed Cases: Estimation and Application. **Ann Int Med.**, v. 172, n. 9, p. 577-582, 2020. Disponível em: <http://doi.org/10.7326/M20-0504>. Acesso em: 20 jan. 2021.

LAUREANO, Ana F. Santarine; RIBOLDI, Márcia. The different tests for the diagnosis of COVID-19 - A review in Brazil so far. **JBRA Assist Reprod.**, v. 24, n. 3, p. 340-346, 2020. Disponível em: <http://doi.org/10.5935/1518-0557.20200046>. Acesso em: 10 fev. 2022.

LAVANIA, Mallika *et al.* Molecular detection of multidrug-resistant *Mycobacterium leprae* from Indian leprosy patients. **J. Glob. Antimicrob. Resist.**, v. 12, p. 214-219, 2018. Disponível em: <http://doi.org/10.1016/j.jgar.2017.10.010>. Acesso em: 22 jan. 2021.

LECHIEN, Jérôme *et al.* Prevalence and 6-month recovery of olfactory dysfunction: a multicentre study of 1363 COVID-19 patients. **Journal of Internal Medicine**, Jan, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/joim.13209>. Acesso em: 9 fev. 2021.

LESNEY, Mark S. **SARS-CoV-2: a força de um nome**. 2020. Disponível em: <https://portugues.medscape.com/verartigo/6504523#:~:text=De%20%22v%C3%ADrus%20de%20Wuhan%22%20a,aguda%20grave%20do%20coronav%C3%ADrus%202>. Acesso em: 20 dez. 2020.

LEWIS, Kimberley *et al.* The efficacy and safety of hydroxychloroquine for COVID-19 prophylaxis: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. **PLOS One**, Jan. 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0244778>. Acesso em: 26 jan. 2022.

LI, Long-Quan *et al.* COVID-19 patients' clinical characteristics, discharge rate, and fatality rate of meta-analysis. **J Med Virol.**, v. 92, n. 6, p. 577-583, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/jmv.25757>. Acesso em: 21 jun. 2020.

LIU, Jia *et al.* Hydroxychloroquine, a less toxic derivative of chloroquine, is effective in inhibiting SARS-CoV-2 infection in vitro. **Cell Discov.**, v. 6, n. 16, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41421-020-0156-0>. Acesso em: 6 nov. 2020.

LYER, C. G. *et al.* WHO co-ordinated short-term double-blind trial with thalidomide in the treatment of acute lepra reactions in male lepromatous patients. **Bull World Health Organ.**, v. 45, n. 6, p. 719-32, 1971. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/4947831/>. Acesso em: 28 dez. 2020.

MAHATO, Sharika; BHATTARAI, Srijana; SINGH, Rakesh. Inequities towards leprosy-affected people: a challenge during COVID-19 pandemic. **PLoS Negl Trop Dis.**, v. 14, n. 7, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0008537>. Acesso em: 28 jan. 2021.

MARQUES, Nelson P. *et al.* Impact of the coronavirus disease 2019 on the diagnoses of Hansen's disease in Brazil. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 54, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/0037-8682-0251-2021>. Acesso em: 21 jan. 2022.

MARTINEZ, Alejandra N. *et al.* Evaluation of qPCR-Based assays for leprosy diagnosis directly in clinical specimens. **PLoS Negl Trop Dis.**, v. 5, n. 10, 2011. Disponível em: <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0001354>. Acesso em: 21 jan. 2022.

MATOS, Thais S. *et al.* Impact of the COVID-19 pandemic on the diagnosis of new leprosy cases in Northeastern Brazil, 2020. **Int J Dermatol.**, v. 60, n. 8, p. 1003-1006, 2021. Disponível em: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(20\)30628-0/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(20)30628-0/fulltext). Acesso em: 08 jan. 2022.

MCINTOSH, Kenneth M. D. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): clinical features. **UpToDate**, 2020a. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/coronavirus-disease-2019-covid-19-clinical-features?search=covid-19&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1. Acesso em: 28 dez. 2020.

MEHTA, Puja *et al.* COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. **The Lancet**, v. 395, n. 10229, p. 1033-1034, 2020. Disponível em: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(20\)30628-0/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(20)30628-0/fulltext). Acesso em: 15 fev. 2021.

MEYEROWITZ, Eric *et al.* Transmission of SARS-CoV-2: a review of viral, host and environmental factors. **Ann Intern Med**, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.7326/M20-5008>. Acesso em: 20 jan. 2021.

MORAES, Milton. NAT-HANS: o primeiro teste baseado em PCR com boas práticas de fabricação para diagnóstico da hanseníase. **Info Hansen BR**, ago. 2021. Disponível em: <https://br.infohansen.org/produ%C3%A7%C3%B5es/blog/PCR-Hanseníase>. Acesso em: 28 jan. 2022.

MORAIS JUNIOR, Gilberto 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**, v. 104, n. 6, p. 2190-2194, 2021. Disponível em: <http://doi.org/10.4269/ajtmh.21-0034>. Acesso em: 20 jan. 2021.

NAAFS, Bernard; NOTO, Salvatore. Reactions in Leprosy. *In*: NUNZI, Enrico; MASSONE, Cesare. (Eds.). **Leprosy**. 2012. p. 219-239. Disponível em: http://doi.org/10.1007/978-88-470-2376-5_21. Acesso em: 20 jan. 2021.

NERY, José A. da C. *et al.* Características clínico-histopatológicas dos estados reacionais na Hanseníase em pacientes submetidos à poliquimioterapia (PQT). **An**

Bras Dermatol, v. 74, 1999. Disponível em: <http://www.anaisdedermatologia.com.br/detalhe-artigo/365/Caracteristicas-clinico-histopatologicas-do-estados-reacionais-na-Hanseníase-em-pacientes-submetidos-a-poliqumioterapia--PQT->. Acesso em: 02 fev. 2021.

OLIVEIRA, Ilanna V. P. M.; DEPS, Patrícia D.; ANTUNES, João M. A. P. Armadillos and leprosy: from infection to biological model. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, v. 61, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S1678-9946201961044>. Acesso em: 18 jan. 2021.

OLIVEIRA, Rosane *et al.* Neutrophils isolated from leprosy patients release TNF-alpha and exhibit accelerated apoptosis in vitro. **Journal of leukocyte biology**, v. 65, n. 3, p. 364-371, 1999. Disponível em: <https://jlb.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/jlb.65.3.364>. Acesso em: 18 jan. 2021.

OMS. **A guide for surveillance of antimicrobial resistance in leprosy**: 2017 update. 2017. Disponível em: <https://www.who.int/publications-detail-redirect/9789290225492>. Acesso em: 10 jan. 2022.

OMS. **Atualização epidemiológica**: variantes do SARS-CoV-2 nas Américas. Brasília: Organização Pan-Americana da Saúde, 2021c. Disponível em: <https://iris.paho.org/handle/10665.2/53376>. Acesso em: 22 jan. 2022.

OMS. **Chemotherapy of leprosy for control programmes**: report of a WHO study group. Geneva: World Health Organization, 1982. Disponível em: Acesso em: 20 jan. 2021. Disponível em: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/38984>. Acesso em: 08 jan. 2022.

OMS. **Coronavirus disease (COVID-19) pandemic**. 2020a. Disponível em: <https://www.euro.who.int/en/health-topics/health-emergencies/coronavirus-covid-19/novel-coronavirus-2019-ncov>. Acesso em: 21 jun. 2020.

OMS. **Diretrizes para o diagnóstico, tratamento e prevenção da hanseníase**. 2018. Disponível em: <https://www.paho.org/pt/documents/guidelines-diagnosis-treatment-and-prevention-leprosy>. Acesso em: 13 jan. 2021.

OMS. **Elimination advisory group**: guide to eliminate leprosy as a public health problem – multidrug therapy cures leprosy, stops transmission and prevents disabilities. Geneva: WHO, 2000. Disponível em: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/66612>. Acesso em: 13 jan. 2021

OMS. **Expert Committee on Leprosy**: seventh report. Geneva: World Health Organization, 1998. Disponível em: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/42060/WHO_TRS_874.pdf?sequence=1&isAllowed=y. Acesso em: 10 jan. 2022.

OMS. **Folha informativa sobre COVID-19**. 2021b. Disponível em: <https://www.paho.org/pt/covid19>. Acesso em: 22 jan. 2022.

OMS. **Global leprosy (Hansen disease) update, 2020**: impact of COVID-19 on global leprosy control. 2021a. Disponível em:

<https://www.who.int/publications/i/item/who-wer9636-421-444>. Acesso em: 13 dez. 2020.

OMS. **Novel Coronavirus (2019-nCoV)**: situation report - 2. 2020c. Disponível em: <https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200122-sitrep-2-2019-ncov.pdf>. Acesso em: 23 jan. 2020.

OMS. **Report of the WHO-China Joint Mission on Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)**. 2020b. Disponível em: <http://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/who-china-joint-mission-on-covid-19-final-report.pdf>. Acesso em: 04 mar. 2020.

OMS. **Social Stigma associated with COVID-19**: a guide to preventing and addressing social stigma. 2020d. Disponível em: https://www.who.int/publications/m/item/a-guide-to-preventing-and-addressing-social-stigma-associated-with-covid-19?gclid=CjwKCAiAxJSPBhAoEiwAeO_fP96miih0LVJH4ff_qwmY0wr_sjeURAhkDC_FP-8XYaCR_EhkRjeb5RoC2V4QAvD_BwE. Acesso em: 19 jan. 2022.

ORAN, Daniel P.; TOPOL, Eric J. Prevalence of asymptomatic SARS-CoV-2 infection: a narrative review. **Ann Intern Med**, v. 173, n. 5, p. 362-367, 2020. Disponível em: <https://www.acpjournals.org/doi/10.7326/M20-3012>. Acesso em: 22 dez. 2020.

PAN, Feng *et al.* Time course of lung changes on chest ct during recovery from 2019 novel coronavirus (COVID-19) Pneumonia. **Radiology**, v. 295, n. 3, p. 715-721, 2020. Disponível em: <https://pubs.rsna.org/doi/pdf/10.1148/radiol.2020200370>. Acesso em: 15 dez. 2020.

PEREIRA, Ana C. S. F.; SILVA JÚNIOR, Pedro P.; MILAN, Eveline. P. Eumicetoma e actinomicetoma: uma breve revisão da literatura. **Rev. bras. anal. clin.**, v. 50, n. 4, p. 309-314, 2018. Disponível em: <http://www.rbac.org.br/artigos/eumicetoma-e-actinomicetoma-uma-breve-revisao-da-literatura/>. Acesso em: 22 jan. 2022.

PESCARINI, Julia M. *et al.* Socioeconomic risk markers of leprosy in high-burden countries: a systematic review and meta-analysis. **PLoS Neglected Tropical Diseases**, v. 12, n. 7, p. 1-20, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0006622>. Acesso em: 22 jan. 2022.

PFALTZGRAFF, Roy E.; RAMU, Gopal. Clinical leprosy. *In*: Hastings, Robert C. (Ed.). **Leprosy**. 2. ed. v. 2. New York: Churchill Livingstone, 1994. p. 237-287.

PIROTH, Lionel *et al.* Comparison of the characteristics, morbidity, and mortality of COVID-19 and seasonal *Influenza*: a nationwide, population-based retrospective cohort study. **The Lancet Respiratory Medicine**, 2020. Disponível em: [https://www.thelancet.com/journals/lanres/article/PIIS2213-2600\(20\)30527-0/fulltext#%20](https://www.thelancet.com/journals/lanres/article/PIIS2213-2600(20)30527-0/fulltext#%20). Acesso em: 10 fev. 2021.

PODER 360. **Conheça a faixa etária dos mortos por covid no Brasil e em mais 4 países**. 2021. Disponível em: <https://www.poder360.com.br/coronavirus/conheca-a-faixa-etaria-dos-mortos-por-covid-no-brasil-e-em-mais-4-paises/>. Acesso em: 27 jan. 2022.

POLYCARPOU, Anastasia; WALKER, Stephen L.; LOCKWOOD, Diana N. A. Systematic review of immunological studies of erythema nodosum leprosum. **Frontiers in immunology**, v. 8, p. 233, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2017.00233>. Acesso em: 18 jan. 2021.

POPULATION MATTERS. Londres, 2021. Disponível em: https://populationmatters.org/the-facts/the-numbers?qclid=Cj0KCQiAyJOBbDCARIsAJG2h5dNMnBa8QWaxMGsbb9WGCXQVEK2DEfQuvzLoSbMs68NrZ-100VekEaArawEALw_wcB. Acesso em: 11 fev. 2021.

QUAGLIATO, Reinaldo. **Classificação de lepra**: critério clínico. Madrid, 1953. Disponível em: <http://hansen.bvs.isl.br/textoc/revistas/brasleprol/1959/PDF/v27n1/v27n1a03.pdf>. Acesso em: 20 dez. 2020.

RAMADAN, W. *et al.* Clinical, electrophysiological, and immunopathological study of peripheral nerves in Hansen's disease. **Lepr. Rev.**, v. 72, p. 35-49, 2001. Disponível em: <http://leprev.isl.br/pdfs/2001/v72n1/pdf/v72n1a07.pdf>. Acesso em: 19 jan. 2021.

RATHOD, Santoshdev *et al.* Management of leprosy in the context of COVID-19 pandemic: recommendations by SIG leprosy (IADVL academy). **Indian Dermatol Online J.**, v. 11, n. 3, p. 345-348, 2020. Disponível em: http://doi.org/10.4103/idoj.IDOJ_234_20. Acesso em: 19 jan. 2021.

REPSOLD, Taynah A. R. *et al.* Hansen's disease and COVID-19 co-infection in Brazil. **International Journal of Dermatology**, [202?]. No prelo.

RICHARDUS, Jan Hendrik *et al.* Leprosy control. *In*: SCOLLARD, David M.; GILLIS, Thomas P. (Eds.). **International textbook of leprosy**. 2016. Chapter 1.2. Disponível em: www.internationaltextbookofleprosy.org. Acesso em: 02 jan. 2021.

RIDLEY, D.S.; JOPLING, W. H. Classification of leprosy according to immunity: a five group system. **International Journal of Leprosy**, v. 34, n. 3, p. 255-273, 1966. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/5950347/>. Acesso em: 01 fev. 2021.

RIVA, Laura *et al.* Discovery of SARS-CoV-2 antiviral drugs through large-scale compound repurposing. **Nature**, v. 586, n. 7827, p. 113-119, Jul. 2020. Disponível em: <http://doi.org/10.1038/s41586-020-2577-1>. Acesso em: 19 jan. 2021.

SANTOS, Victor *et al.* Clinical characteristics and outcomes in patients with COVID-19 and leprosy. **J Eur Acad Dermatol Venereol.**, v. 35, 2020. Disponível em: <http://doi.org/10.1111/jdv.16899>. Acesso em: 19 jan. 2021.

SAXENDA, Snigdha *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, Feb, p. 549-551, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.12.024>. Acesso em: 20 jan. 2020.

SBH – SOCIEDADE BRASILEIRA DE HANSENOLOGIA. Orientação para pessoas atingidas pela hanseníase durante a pandemia COVID-19. 2020a. Disponível em:

<http://www.sbhansenologia.org.br/release/orientacoes-para-pessoas-atingidas-pela-hanseniose-durante-a-pandemia-covid-19>. Acesso em: 22 jan. 2021.

SBH – SOCIEDADE BRASILEIRA DE HANSENOLOGIA. **Orientações aos médicos da Sociedade Brasileira de Hansenologia (SBH) sobre a possibilidade de coinfeção hanseníase e COVID-19**. 2020b. Disponível em: <http://www.sbhansenologia.org.br/noticia/orientacoes-aos-medicos-da-sociedade-brasileira-de-hansenologia-sobre-a-possibilidade-de-coinfeccao-hanseniose-e-covid-19>. Acesso em: 22 jan. 2021.

SCHMITZ, Veronica; SANTOS, Jéssica B. dos COVID-19, leprosy, and neutrophils. **PLoS Negl Trop Dis.**, v. 15, n. 1, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0009019>. Acesso em: 15 dez. 2020.

SCHWARTZ, Bernardo. A tempestade imunológica da Covid-19. **Pebmed**, abr. 2020. Disponível em: <https://pebmed.com.br/a-tempestade-imunologica-da-covid-19/>. Acesso em: 01 fev. 2021.

SCOLLARD, Davi; STRYJEWSKA, Barbara; DACSO, Mara. Leprosy: epidemiology, microbiology, clinical manifestations, and diagnosis. **UpToDate**, 2020. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/leprosy-epidemiology-microbiology-clinical-manifestations-and-diagnosis?search=leprosy%20clinical&source=search_result&selectedTitle=1~150&u_sage_type=default&display_rank=1. Acesso em: 15 jan. 2021.

SCOLLARD, David M. Pathogenesis and pathology of leprosy. *In: In: SCOLLARD, David M.; GILLIS, Thomas P. (Eds.). International textbook of leprosy*. 2016. Chapter 2.4. Disponível em: www.internationaltextbookofleprosy.org. Acesso em: 08 jan. 2022.

SERAFIM, Rachel A. *et al.* Case report: nasal myiasis in an elderly patient with atrophic rhinitis and facial sequelae of leprosy. **Am J Trop Med Hyg.**, v. 102, n. 2, p. 448-450, 2020. Disponível em: <http://doi.org/10.4269/ajtmh.19-0708>. Acesso em: 22 jan. 2021.

SHETTY, Vanaja P.; RAMBHIA, Kinjal D.; KHOPKAR, Uday S. Descriptive pathology of nerves in leprosy. *In: SCOLLARD, David M.; GILLIS, Thomas P. (Eds.). International textbook of leprosy*. 2016. Chapter 9.1. Disponível em: www.internationaltextbookofleprosy.org. Acesso em: 08 jan. 2022.

SINGH, Pushpendra *et al.* Insight into the evolution and origin of leprosy bacilli from the genome sequence of *Mycobacterium lepromatosis*. **Proc Natl Acad Sci.**, n. 112, p. 4459, 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1073/pnas.1421504112>. Acesso em: 22 jan. 2022.

SOUZA, Anacleto S. de; SOUZA, Robson F. de; GUZZO, Cristiane R. Quantitative structure-activity relationships, molecular docking and molecular dynamics simulations reveal drug repurposing candidates as potent SARS-CoV-2 main protease inhibitors. **Journal of Biomolecular Structure and Dynamics**, Jul. 2021. Disponível em: <https://journal.einstein.br/pt-br/article/achados-de-imagem-em->

[tomografias-computadorizadas-de-seios-paranasais-em-pacientes-com-covid-19/](#).

Acesso em: 04 nov. 2021.

SUMI, Daniel V. *et al.* Achados de imagem em tomografias computadorizadas de seios paranasais em pacientes com COVID-19. **Revista Einstein**, v. 19, p. 1-5, 2021. Disponível em: <https://journal.einstein.br/pt-br/article/achados-de-imagem-em-tomografias-computadorizadas-de-seios-paranasais-em-pacientes-com-covid-19/>.

Acesso em: 01 abr. 2021.

SUTHERLAND, Stephani. Mysteries of COVID-19 smell loss finally yield some answers. **Scientific American**, nov. 2020. Disponível em:

<https://www.scientificamerican.com/article/mysteries-of-covid-smell-loss-finally-yield-some-answers1/>. Acesso em: 18 jan. 2021.

SBD – SOCIEDADE BRASILEIRA DE DERMATOLOGIA. **Combate à Covid: SBD reforça importância de pacientes e dermatologistas seguirem protocolo do MS para tratamento da hanseníase.** 2020. Disponível em: <https://www.sbd.org.br/combate-a-covid-sbd-reforca-importancia-de-pacientes-e-dermatologistas-seguirem-protocolo-do-ms-para-tratamento-da-hanseniase/>. Acesso em: 22 jan. 2021.

TAN, Li *et al.* Lymphopenia predicts disease severity of COVID-19: a descriptive and predictive study. **Sig Transduct Target Ther.**, v. 5, n. 33, 2020. Disponível em:

<https://doi.org/10.1038/s41392-020-0148-4>. Acesso em: 15 jan. 2022.

THANGARAJU, Pugazhenthana *et al.*, 2020. COVID-19 and leprosy-hurdles and possible solutions. **Asian Pac J Trop Med.**, v. 13, p. 472-473, 2020. Disponível em:

<https://www.apjtm.org/text.asp?2020/13/10/472/291042>. Acesso em: 21 jan. 2021.

TRINDADE, Maria A. B. *et al.* Leprosy and HIV co-infection in five patients. **Lepr Rev.**, v. 76, p. 162-166, 2005. Disponível em:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16038250/>. Acesso em: 18 jan. 2021.

TRUMAN, Richard W. *et al.* Probable zoonotic leprosy in the southern United States. **N Engl J Med.**, v. 364, p. 1626-1633, 2011. Disponível em:

<https://doi.org/10.1056/NEJMoa1010536>. Acesso em: 20 dez. 2020.

UZUNIAN, Armênio. Coronavírus SARS-CoV-2 e Covid-19. **J. Bras. Patol. Med. Lab.**, v. 56, set. 2020. Disponível em:

<https://doi.org/10.5935/1676-2444.20200053>.

Acesso em: 20 dez. 2020.

VAN BRAKEL, Win H.; KHAWAS, I. B., LUCAS, S. B. Reactions in leprosy: an epidemiological study of 386 patients in west Nepal. **Leprosy Review**, v. 65, n. 3, p. 190-203, 1994. Disponível em: <https://doi.org/10.5935/0305-7518.19940019>. Acesso em: 18 jan. 2021.

VEYSELLER, Bayram *et al.* Olfactory dysfunction and olfactory bulb volume reduction in patients with leprosy. **Indian J Otolaryngol Head Neck Surg.**, v. 64, n. 3, p. 261-265, 2012. Disponível em: <http://doi.org/10.1007/s12070-011-0284-9>.

Acesso em: 20 jan. 2021.

VIEIRA, Ana P. Imunologia da hanseníase. *In*: DEPS, Patrícia D. **Hanseníase na prática clínica.** 2020. Disponível em:

<https://br.infohansen.org/produ%C3%A7%C3%B5es/livros/livro-hnpc/imunologia-da-hansen%C3%ADase>. Acesso em: 30 jan. 2021.

WHO. **Guidelines for the diagnosis, treatment and prevention of leprosy**. 2018. Disponível em: <http://www.who.int/lep/resources/9789290226383/en/>. Acesso em: 14 jan. 2021.

WORLDOMETER. 2021. Disponível em: <https://www.worldometers.info/world-population/brazil-population/>. Acesso em: 9 fev. 2022.

YANEZ, N. David *et al.* COVID-19 mortality risk for older men and women. **BMC Public Health**, v. 20, n. 1742, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s12889-020-09826-8>. Acesso em: 17 jan. 2022.

YU, Ping *et al.* A Familial cluster of infection associated with the 2019 novel coronavirus indicating possible person-to-person transmission during the incubation period. **J Infect Dis.**, v. 221, n. 11, p. 1757-1761, 2020. Disponível em: <http://doi.org/10.1093/infdis/jiaa077>. Acesso em: 18 jan. 2021.

YUAN, Shuofeng *et al.* Clofazimine broadly inhibits coronaviruses including SARS-CoV-2. **Nature**, n. 593, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41586-021-03431-4>. Acesso em: 21 mar. 2021.

APÊNDICE A – ROTEIRO DA ENTREVISTA

PERGUNTAS	RESPOSTAS
Coinfecção COVID-19 e Hanseníase (S/N)	
Faleceu devido a COVID-19 (S/N)	
Profissão	
Município onde mora	
Sexo (F/M)	
Idade	
Forma de hanseníase	
Classificação da Hanseníase (PB/MB)	
Em tratamento para hanseníase? (S/N)	
Mês/Ano início do tratamento para a hanseníase, ex: 01/20	
Esquema de tratamento	
Todos os medicamentos para hanseníase	
Com clofazimina? (S/N)	
Efeitos adversos	
Houve alterações cutâneas? (S/N)	
Interrompeu a clofazimina? (S/N)	
Motivo: FM - faltou medicamento, FC - faltou consulta, EA - efeito adverso	
Meses que não usou a clofazimina? número dos meses separados por / ex: 09/10/11	
Em uso de corticoide? (S/N)	
Quando iniciou uso de corticoide? Mês/ano	
Dose mais alta de corticoide?	
Tem comorbidade (1)?	
Tem outra comorbidade (2)?	
Tem outra comorbidade (3)?	
Estava em uso de medicamento para hipertensão arterial? Resposta Não; ou se sim, quais (até 3)?	
Estava em uso de medicamento para diabetes? Resposta Não, ou se sim, quais (até 3)?	
Alguém na sua casa teve Covid-19? Considerar diagnóstico sintomático. Anotar mês. Ex: 08. Deixar em branco se não teve.	
A doença do familiar intradomiciliar foi B-branda / G - grave / F - faleceu	
Você teve COVID-19? Mês.	
Recebeu azitromicina? (S/N)	

Recebeu hidroxicloroquina? (S/N)	
Em qual dia iniciou hidroxicloroquina após início dos sintomas?	
Tem PCR positivo para COVID-19? (S/N)	
IgG positivo para COVID-19? (S/N)	
Raio-X (S/N)	
Tomografia (S/N)	
Febre (S/N)	
Cefaleia (S/N)	
Vertigem (S/N)	
Disgeusia (S/N)	
Vômitos (S/N)	
Náuseas (S/N)	
Tosse (S/N)	
Coriza (S/N)	
Dispneia (S/N)	
Diarreia (S/N)	
Odinofagia (S/N)	
Anosmia (S/N)	
Astenia (S/N)	
Pneumonia (S/N)	
Internação hospitalar (S/N)	
Quantos dias de internação?	
Necessitou de O2 nasal? (S/N)	
Quantos dias precisou de O2 nasal?	
Foi internado na UTI? (S/N)	
Foi intubado? (S/N)	
Quantos dias ficou na UTI?	
Quantos dias ficou intubado?	
Quantos dias durou a COVID-19?	
Ficou com alguma sequela da COVID-19? (S/N)	
Quanto adoeceu de COVID-19, você estava praticando distanciamento social? (S/N)	
Trabalhando em casa? Sim/não	
Usou álcool gel nas mãos e/ou lavagem das mãos mais de 5 vezes ao dia? (S/N)	
Se contaminou no ambiente domiciliar? (S/N)	
Algum outro medicamento em uso?	
Movimento de Reintegração das Pessoas Atingidas pela Hanseníase. O senhor é membro? (S/N)	

APÊNDICE B – ARTIGO DA DISSERTAÇÃO (1)

Hansen's disease and COVID-19 co-infection in Brazil

Taynah A. R. Repsold,¹ Simon M Collin,^{1,2} Raquel de Carvalho Bouth,³ Selma Regina Penha Silva Cerqueira,⁴ Marisa Simon Brezinski,⁵ Rebeca Ruppert Galarda Baptista Peixoto,⁵ Andrea M. A. Fonseca,⁶ Marlene L. S. Peixoto,⁷ Seyna Ueno R. Mendes,⁸ Ciro Martins Gomes,⁴ Claudio G. Salgado,³ Patrícia D. Deps,^{1,2*}

1. Programa de Pós-Graduação em Doenças Infecciosas, Universidade Federal do Espírito Santo, Vitória, Espírito Santo, Brasil

2. Departamento de Medicina Social, Universidade Federal do Espírito Santo, Vitória, Espírito Santo, Brasil

3. Laboratório de Dermato-Imunologia, Universidade Federal do Pará, Marituba, Pará, Brasil

4. Núcleo de Medicina Tropical, Universidade de Brasília, Brasil

5. Hospital da Santa Casa de Misericórdia de Vitória, Vitória, Espírito Santo, Brasil

6. Serviço de Infectologia de Petrolina, Petrolina, Pernambuco, Brasil

7. Secretária Executiva de Vigilância em Saúde, Secretaria Municipal de Saúde de Petrolina, Pernambuco, Brasil

8. Serviço de Referência em Hansenologia, Secretaria Municipal de Saúde de Palmas, Tocantins, Brasil

* Correspondence: Professor Patrícia Deps, Departamento de Medicina Social, Centro de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Espírito Santo, Avenida Marechal Campos, 1468. Maruípe, Vitória-ES, Brazil. CEP 29047-105

patricia.deps@ufes.br

Abstract

Background: The implications of COVID-19 co-infection in patients under treatment for Hansen's disease (HD, leprosy) remain uncertain. We aimed to describe clinical

characteristics, treatments, and outcomes in patients with HD and COVID-19 in Brazil.

Methods: Cross-sectional study recruiting adult HD patients with PCR-confirmed COVID-19 from five HD treatment centres in Brazil between March 1st 2020 and March 31st 2021. At the time of this study, no patient had received COVID-19 vaccine.

Results: Of 1,377 patients under treatment for HD, 70 (5.1%) were diagnosed with COVID-19. Of these, 41 (58.6%) had PCR-confirmed COVID-19, comprising 19 men and 22 women, age 24-67 (median 45) years. HD was multibacillary in 39/41 patients. Eight patients ceased WHO Multi-Drug Therapy for HD, 3 for lack of drugs, 2 because of COVID-19, 3 for other reasons. Of the 33 who continued treatment, 26 were on the standard regimen, 7 an alternative regimen. Seventeen patients were receiving oral prednisone, including 9 patients with type 1 reaction (1 also receiving thalidomide), 4 with type 2 reaction (1 also receiving thalidomide), 3 with neuritis and one with rheumatologic disease. Twelve patients were hospitalized for COVID-19, and 6 patients died, of whom 3 had hypertension and one also had type 2 diabetes and obesity.

Conclusions: COVID-19 and Hansen's disease co-infection did not appear to change the clinical picture of either disease in this cross-sectional study. The wider impact of the pandemic on persons affected by HD requires follow-up and monitoring.

Keywords: Hansen's disease; COVID-19; Brazil.

Introduction

Hansen's disease is endemic to Brazil, with 30,000 new cases diagnosed each year, representing 13% of all reported new cases worldwide.^{1,2} Brazil is also one of the countries most severely impacted by the COVID-19 pandemic, reporting over 600,000 deaths by October 2021.³

Early concerns about SARS-CoV-2 co-infection in patients being treated for Hansen's disease have not been addressed satisfactorily by the small number of published studies and case reports.⁴⁻⁸ These concerns include a possible increased risk of severe COVID-19 in HD patients receiving immunosuppressive therapies and HD reactions triggered by SARS-CoV-2 infection.^{9,10} HD reactions are immunological events affecting a substantial proportion of patients with HD, with a potentially long list of triggers including co-infection.¹¹ COVID-19 can trigger severe inflammation which, in theory, could increase the risk of HD patients developing HD reactions because of the high levels of cytokines in the pathogenesis of both conditions.¹² Similarly, whether COVID-19 might occur more frequently or with greater severity in Hansen's disease patients has not yet been determined.

Here we report the co-occurrence of COVID-19 in patients with HD in Brazil. Our aim was to add to the limited evidence currently available by describing the clinical characteristics of HD and COVID-19 co-infected cases, the treatments received for both diseases and for HD reactions, and COVID-19 mortality as the primary outcome.

Methods

Adult patients (age 18 years and older) from five Hansen's disease treatment centres in Brazil were recruited to the study from 1st March 2020 to 31st March 2021, from one centre in each of the municipalities of Belém (state of Pará), Brasília (Goiás), Vitória (Espírito Santo), Petrolina (Pernambuco), and Palmas (Tocantins). Patients were invited to participate if they had been diagnosed with COVID-19 and gave their consent to retrieval of clinical information from their medical records and to answering questions about their illnesses. Ethical approval was obtained from the research ethics committee (Comitê de Ética em Pesquisa, CEP) of the Universidade Federal do Espírito Santo (Ufes), certificate no. 40347520.5.0000.5060.

Results

Of 1,377 patients under treatment for Hansen's disease, 70 (5.1%) were diagnosed with COVID-19. Of these, 41 (58.6%) were confirmed by PCR, comprising 19 (46.3%) men and 22 (53.7%) women. Ages ranged from 24 to 67 (median 45, IQR 39-55) years.

Hansen's disease was multibacillary (MB) in 39/41 (95.1%) of patients and paucibacillary (PB) in 2/41 (4.9%). Madrid classifications were: borderline 29 (70.7%); lepromatous 8 (21.9%); tuberculoid 2 (4.9%); indeterminate 1 (2.4%).

Eight of the 41 participants (19.5%) stopped receiving treatment for Hansen's disease for the reasons shown in Table 1. All of these patients had been on the standard WHO-MDT regimen comprising rifampicin (600mg once per month), dapsones (100mg daily), and clofazimine (50 mg daily plus 300 mg once per month). Of the 33 patients who continued receiving treatment, 26 were on the standard

regimen, 7 an alternative regimen (3 rifampicin + dapsones + minocycline; 2 rifampicin + dapsones + ofloxacin; 1 clofazimine + ofloxacin + moxifloxacin; 1 double clofazimine dose + ofloxacin).

Table 1. Reasons for stopping WHO-MDT among patients with Hansen’s disease and COVID-19

Reasons for stopping WHO-MDT	Frequency
COVID-19	2
Feeling unwell	2
Kidney insufficiency	1
Lack of MDT	3
Total	8

Source: own elaboration (2021).

Thirteen patients (31.7%) experienced Hansen’s disease reactions whilst also infected with SARS-CoV-2, comprising 9/13 with type 1 reactions and 4/13 with erythema nodosum leprosum (type 2 reaction). Seventeen patients (41.5%) were receiving oral prednisone in daily doses ranging from 10-60 mg, comprising all 13 patients with HD reactions plus 3 patients with neuritis and 1 patient with rheumatologic disease. One patient with type 1 and one patient with type 2 HD reactions were also receiving thalidomide.

Twenty-three patients (56.1%) had no major co-morbidity. Of the 18 patients with comorbidities, 14 had hypertension (11 were taking anti-hypertensives), 5 had diabetes mellitus (4 taking hypoglycaemic agents), 5 had cardiopathies, and 4 were obese. Co-morbidities are summarized in Table 2.

Table 2. Co-morbidities among patients with Hansen’s disease and COVID-19

Co-morbidity	Frequency
Hypertension	14
Diabetes	5
Heart disease	5
Obesity	4
Kidney disease	2
Cerebrovascular accident	1
Chagas disease	1
Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria	1
Hypothyroidism	1
Peripheral venous insufficiency	1
Prediabetes	1
Acquired immunodeficiency syndrome	1

Source: own elaboration (2021).

The most commonly reported COVID-19 symptoms were anosmia (85.4%), asthenia (82.9%), dysgeusia (75.6%), headache (75.6%), fever (70.7%), dyspnea (70.7%), and cough (65.9%) (Table 3).

Table 3. COVID-19 symptoms among patients with Hansen’s disease and COVID-19

Symptom	Frequency (%)
Anosmia	35 (85.4%)
Asthenia	34 (82.9%)
Headache	31 (75.6%)
Dysgeusia	31 (75.6%)
Dyspnea	29 (70.7%)

Fever	29 (70.7%)
Cough	27 (65.9%)
Coryza	24 (58.5%)
Odynophagy	24 (58.5%)
Vertigo	23 (56.1%)
Nausea	21 (51.2%)
Persistent symptoms	21 (51.2%)
Diarrhea	16 (39.0%)
Pneumonia	12 (29.3%)
Vomiting	9 (22.0%)

Source: own elaboration (2021).

Hospitalization was required for 12 patients (29.3%) all of whom received nasal oxygen; six patients proceeded to mechanical ventilation in an intensive care unit, all of whom died (after 2, 7, 9, 10, and 15 days post-admission to ICU). Of the six patients who died from COVID-19, all had the multibacillary form of Hansen's disease and were receiving clofazimine (one patient in a double dose of 100mg per day). Table 4 summarizes the characteristics of the patients who died.

Table 4. Characteristics of patients with Hansen's disease and COVID-19 who died

Age	Sex	Comorbidity	Hansen's disease treatment	Corticosteroids
39	F	HT/T2D/Obesity	AR	Yes
50	M	None	MDT	No
50	M	None	MDT	No
53	F	HT	MDT	No

58	M	HT	MDT	No
60	F	None	MDT	No

Source: own elaboration (2021).

Legend: HT = hypertension; T2D = type 2 diabetes; MDT = WHO multidrug therapy (rifampicin 600mg once per month + dapsone 100mg/day + clofazimine 50mg/day plus 300 mg once per month); AR = alternative regimen (clofazimine 100mg/day + ofloxacin 400mg/day)

Discussion

In this cross-sectional study, COVID-19 co-infection did not appear to change the general clinical picture of (mostly multibacillary) HD. Since the beginning of the pandemic, there was consensus that MDT for HD should not be suspended in cases of co-infection, whilst case-by-case assessment was recommended for the two main drugs used for the treatment of HD reactions, prednisone and thalidomide.^{9,10} Almost half of the patients in our study continued to receive systemic corticosteroids, two of whom were also receiving thalidomide. Thalidomide is an immunomodulatory drug that inhibits the expression of TNF- α and IFN- γ , affecting pro-inflammatory activity and interfering with the immune response of ENL. Suspension of thalidomide treatment for ENL carries a high risk of sudden exacerbation and development of severe conditions requiring hospitalization, which could further burden the public health system and expose HD patients to risk of nosocomial COVID-19 infection.

Concerns about increased frequency or severity of reactions in cases of SARS-CoV-2 and HD co-infection or continued use of immunomodulatory drugs to treat HD reactions do not appear to have materialised. Given that most of the patients in our sample had multibacillary Hansen's disease, 32% experiencing a HD reaction is entirely consistent with pre-pandemic figures, e.g. 33% (63/265) of multibacillary

patients in Brazil in 2013.¹³ Morais Junior *et al.* noted that COVID-19 did not appear to increase the frequency of HD reactions, which affected 33% (4/12) of co-infected HD patients and 42.3% (22/52) of non-COVID HD patients.⁵ The same authors reported that use of prednisone reduced levels of IL-12B cytokine gene expression in HD patients with COVID-19 (co-infected patients had increased IL-6 and IL-12B expression compared with non-HD COVID-19 patients, but there were no differences in TNF- α , IL-10, IL-1 β , IL-8, and IL-12 gene expression).⁵ Two of six co-infected cases described by Arora *et al.* in India had persistent type 1 reactions with no change in severity during their COVID-19 illness,⁶ while Saxena *et al.* reported a favourable outcome in a patient with severe type 2 HD reaction and COVID-19 despite continued use of corticosteroids and methotrexate.⁷

Pathophysiological and immunological interactions between *M. leprae* and SARS-CoV-2 have not been elucidated, but may share some clinical signs.⁵ *M. leprae*, by invading the nasal mucosa of the individual, can compromise the olfactory bulb in the early stages of the disease, causing olfactory dysfunction and a reduction in the volume of the olfactory bulb, triggering hyposmia or anosmia.¹⁴ Anosmia was a clinical sign reported by 45% of patients infected with SARS-CoV-2 in a serological survey conducted in Brazil¹⁵ consistent with worldwide prevalence in COVID-19 of 38%.¹⁶ In our study, 85% of co-infected patients reported anosmia. Thus, anosmia by itself could lead to confusion in the initial diagnosis of both diseases.

An early pandemic hypothesis was whether clofazimine might have a protective effect against the severity of SARS-CoV-2 infection. Clofazimine demonstrated *in vitro* activity against SARS-CoV-2 by inhibiting viral spike glycoprotein mediated cell fusion and viral helicase activity¹⁷ and, in a hamster model, reduced expression of IL-

6, TNF- α , and CCR4, suggesting a potential to reduce the cytokine storm that can occur in COVID-19.¹⁷ It also exhibited synergistic effects with remdesivir in reducing viral load and virus shedding from the upper respiratory tract and preventing the spread of virus replication from bronchiolar epithelial cells to diffuse alveolar areas.¹⁷ All our Hansen's disease patients who died were receiving clofazimine for at least 60 days before their COVID-19 illness, but we are clearly unable to draw any conclusions as to whether the drug might have any effect on COVID-19 outcomes.

It is not yet known whether the incidence and severity of COVID-19 have been greater or less in persons affected by Hansen's disease compared with people of comparable age and sex in the general population in countries where Hansen's disease is endemic (80% of cases of Hansen's disease worldwide occur in India, Indonesia, and Brazil). A prospective study from Brazil over 14 months from March to May 2020 showed persons with active HD had a higher risk of COVID-19 than a control group because HD patients were more likely to have household contact with a COVID-19 case.⁸ We are unable to draw conclusions or make generalizations based on the observed COVID-19 mortality among our study participants (6/41 = 15%) or among all Hansen's disease patients at the five study sites (6/70 = 9%). We note that half of those who died had high blood pressure and one patient was also obese with type 2 diabetes, all of which are known risk factors for adverse COVID-19 outcomes. Of four co-infected patients who died, as reported by Santos *et al.*, two had hypertension of whom one also had diabetes.⁴ As in our study, one of the Santos *et al.* patients who died was a relatively young (age 39 years) woman, albeit without any co-morbidities, unlike our younger female patient who died. The rollout of vaccination against COVID-19 in Brazil means that similar studies are unlikely to be repeated,

and future studies will need to focus on whether persons affected by Hansen's disease are sufficiently protected by immunization.

Perhaps the most important aspect of COVID-19 that demands resources and ongoing research is the impact of the pandemic on provision of healthcare and treatment for persons affected by Hansen's disease and on public health programmes to detect new cases and ensure prompt diagnosis. Our study showed that a significant proportion of patients ceased treatment, compounding an existing problem with the centralised global supply of WHO-MDT.¹⁸ Whether this discontinuation of treatment exceeds normal levels (adherence to treatment was 83% in patients newly diagnosed with leprosy registered in the 100 Million Brazilian Cohort from 2007 to 2014)¹⁹, whether it can be generalized across Brazil or to other countries (some reported limited impact of the initial phase of the pandemic on Hansen's disease services),²⁰ and whether it will adversely affect outcomes in patients requires longer-term follow-up. Treatment adherence and cure among multibacillary patients was positively associated with receipt of the Programa Bolsa Família (PBF),¹⁹ a Brazilian conditional cash transfer programme which has been threatened by the financial and political fallout arising from the pandemic. Hansen's disease control in Brazil is also threatened by a precipitous fall in new case detection rates, estimated to be almost 50% nationally when comparing the average number of newly diagnosed cases in 2010-2019 with 2020, representing almost 20,000 missed cases even before taking into account cases missed during 2021.²¹

In conclusion, whilst the wider impact of the pandemic on healthcare for persons affected by Hansen's disease, including interruption of WHO-MDT treatment, gives cause for concern and requires close patient-level follow-up and enhanced

population-level monitoring, much of the interaction, if any, between *M. leprae* and SARS-CoV-2 infection (or between active Hansen's disease and COVID-19), remains to be elucidated. Our observations are consistent with COVID-19 co-infection not changing substantially the general clinical picture of multibacillary HD or requiring changes to ongoing treatments for HD and HD reactions. The rollout of COVID-19 vaccination programmes has shifted the focus to ensuring that persons affected by Hansen's disease are protected now and in the future, and to verifying the efficacy of SARS-CoV-2 vaccines in patients with Hansen's disease. In the meantime, national Hansen's disease programmes will need to plan and be sufficiently resourced to conduct catch up campaigns to mitigate for cases and contacts missed during the pandemic.

Acknowledgements: We thank all persons affected by Hansen's disease who participated in this study. This study received no specific funding.

References

1. WHO. *Weekly epidemiological record Nos 35/36*. Geneva: WHO; 30/08/2019 2019.
2. Thakur S, Chauhan V. State of the Globe: "Hansen's Disease - Down but Not Out in the SARS-CoV-2 Era". *J Glob Infect Dis*. 2020;12(4):165-166.
3. COVID-19 no Brasil. 2020; https://susanalitico.saude.gov.br/extensions/covid-19_html/covid-19_html.html. Accessed 05/12/2020.
4. Santos VS, Quintans-Junior LJ, Barboza WS, Araujo AAS, Martins-Filho PR. Clinical characteristics and outcomes in patients with COVID-19 and leprosy. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2021;35(1):e1-e2.
5. Santos Morais Junior G, Shu Kurizky P, Penha Silva Cerqueira SR, *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*. 2021;104(6):2190-2194.
6. Arora S, Bhatnagar A, Singh GK, *et al*. Hansen's disease in the era of COVID-19: An observation on a series of six patients with co-infection. *Dermatol Ther*. 2021;34(2):e14827.
7. 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*. 2021;103:549-551.
8. Cerqueira S, Deps PD, Cunha DV, *et al*. The influence of leprosy-related clinical and epidemiological variables in the occurrence and severity of COVID-19: A prospective real-world cohort study. *PLoS Negl Trop Dis*. 2021;15(7):e0009635.
9. Sociedade Brasileira de Dermatologia (SBD). Combate à Covid: SBD reforça importância de pacientes e dermatologistas seguirem protocolo do MS para tratamento da hanseníase. 2020; <https://www.sbd.org.br/noticias/combate-a-covid-sbd-reforca-importancia-de-pacientes-e-dermatologistas-seguirem-protocolo-do-ms-para-tratamento-da-hanseniase/>. Accessed 23/03/2021.
10. Sociedade Brasileira de Hansenologia (SBH). Orientações aos médicos da sociedade brasileira de hansenologia (SBH) sobre a possibilidade de coinfeção hanseníase e COVID-19. 2020; <http://www.sbhansenologia.org.br/noticia/orientacoes-aos-medicos-da-sociedade-brasileira-de-hansenologia-sobre-a-possibilidade-de-coinfeccao-hanseniase-e-covid-19>. Accessed 23/03/2021.
11. Schmitz V, Dos Santos JB. COVID-19, leprosy, and neutrophils. *PLoS Negl Trop Dis*. 2021;15(1):e0009019.

12. Antunes DE, Goulart IMB, Goulart LR. Will cases of leprosy reaction increase with COVID-19 infection? *PLoS Negl Trop Dis*. 2020;14(7):e0008460.
13. Antunes DE, Araujo S, Ferreira GP, *et al*. Identification of clinical, epidemiological and laboratory risk factors for leprosy reactions during and after multidrug therapy. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2013;108(7):901-908.
14. Veyseller B, Aksoy F, Yildirim YS, Acikalin RM, Gurbuz D, Ozturan O. Olfactory dysfunction and olfactory bulb volume reduction in patients with leprosy. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg*. 2012;64(3):261-265.
15. Sumi DV, Loureiro RM, Collin SM, *et al*. Sinus computed tomography findings in patients with COVID-19. *Einstein (Sao Paulo, Brazil)*. 2021;19:eAO6255.
16. Mutiawati E, Fahriani M, Mamada SS, *et al*. Anosmia and dysgeusia in SARS-CoV-2 infection: incidence and effects on COVID-19 severity and mortality, and the possible pathobiology mechanisms - a systematic review and meta-analysis. *F1000Research*. 2021;10:40.
17. Yuan S, Yin X, Meng X, *et al*. Clofazimine broadly inhibits coronaviruses including SARS-CoV-2. *Nature*. 2021;593(7859):418-423.
18. Global Partnership for Zero Leprosy. GPZL Convenes Stakeholders to Address MDT Supply Chain Challenges. 2021; <https://zeroleprosy.org/gpzl-convenes-leprosy-stakeholders-mdt-supply-chain/>. Accessed 12/11/2021.
19. Pescarini JM, Williamson E, Nery JS, *et al*. Effect of a conditional cash transfer programme on leprosy treatment adherence and cure in patients from the nationwide 100 Million Brazilian Cohort: a quasi-experimental study. *Lancet Infect Dis*. 2020;20(5):618-627.
20. de Barros B, Lambert SM, Negera E, *et al*. An assessment of the reported impact of the COVID-19 pandemic on leprosy services using an online survey of practitioners in leprosy referral centres. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2021.
21. Marques NP, Marques NCT, Cardozo IM, *et al*. Impact of the coronavirus disease 2019 on the diagnoses of Hansen's disease in Brazil. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2021;54:e02512021.

APÊNDICE C – ARTIGO DA DISSERTAÇÃO (2)

Challenges in treating Hansen’s disease patients with COVID-19 in Brazil

Taynah A. R. Repsold,¹ Simon M Collin,^{1,2} Raquel de Carvalho Bouth,³ Selma Regina Penha Silva Cerqueira,⁴ Marisa Simon Brezinski,⁵ Rebeca Ruppert Galarda Baptista Peixoto,⁵ Andrea M. A. Fonseca,⁶ Marlene L. S. Peixoto,⁷ Seyna Ueno R. Mendes,⁸ Ciro Martins Gomes,⁴ Claudio G. Salgado,³ Patrícia D. Deps,^{1,2*}

1. Programa de Pós-Graduação em Doenças Infecciosas, Universidade Federal do Espírito Santo, Vitória, Espírito Santo, Brasil

2. Departamento de Medicina Social, Universidade Federal do Espírito Santo, Vitória, Espírito Santo, Brasil

3. Laboratório de Dermato-Imunologia, Universidade Federal do Pará, Marituba, Pará, Brasil

4. Núcleo de Medicina Tropical, Universidade de Brasília, Brasil

5. Hospital da Santa Casa de Misericórdia de Vitória, Vitória, Espírito Santo, Brasil

6. Serviço de Infectologia de Petrolina, Petrolina, Pernambuco, Brasil

7. Secretária Executiva de Vigilância em Saúde, Secretaria Municipal de Saúde de Petrolina, Pernambuco, Brasil

8. Serviço de Referência em Hansenologia, Secretaria Municipal de Saúde de Palmas, Tocantins, Brasil

* Correspondence: Professor Patrícia Deps, Departamento de Medicina Social, Centro de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Espírito Santo, Avenida Marechal Campos, 1468. Maruípe, Vitória-ES, Brazil. CEP 29047-105

patricia.deps@ufes.br

Abstract

In a cross-sectional sample of 41 adult Hansen's disease patients (age 24-67 years, 19 male, 39 multibacillary) with PCR-confirmed COVID-19 from March 2020 to March 2021, most (33/41) continued multidrug therapy (MDT) and, where indicated, corticosteroids and thalidomide for Hansen's disease reactions. In addition to MDT, half of patients were receiving medication for comorbidities, and half and one-third of patients subsequently took azithromycin and/or hydroxychloroquine, respectively. Hansen's disease and COVID-19 co-infection did not change markedly the clinical picture of either disease, suggesting that concerns raised at the start of the pandemic about increased risk of SARS-CoV-2 infection or severe COVID-19 in Hansen's disease patients receiving immunosuppressive therapies, or COVID-19 triggering Hansen's disease reactions, have not materialised. Although a relatively high proportion (15%) of patients died from COVID-19, our pre-vaccination era patient sample was small and any excess mortality in relation to Hansen's disease and COVID-19 coinfection remains to be determined.

Introduction

Hansen's disease (leprosy) is an ancient disease now recognised as a neglected tropical disease most prevalent in India, Brazil and Indonesia. It is a neurocutaneous infectious disease with a chronic course caused by two species of mycobacteria (*Mycobacterium leprae* and *Mycobacterium lepromatosis*). Combination therapy with three drugs (dapson, clofazimine and rifampicin) provides high cure rates, although many patients are discharged as cured with permanent disabilities¹. Another peculiarity of Hansen's disease is the occurrence of inflammatory events known as Hansen's disease reactions (leprosy reactions) that can cause irreversibly damage to motor and sensory nerves and which require treatment with high doses of systemic corticoids and/or thalidomide².

The first reported case of COVID-19 in Brazil was in the city of São Paulo, on February 26th, 2020. by February 2022, the country had seen more than 25 million recorded cases and 630,000 deaths, placing it fourth in the world for total deaths and fourteenth for per capita deaths³. The COVID-19 pandemic response in Brazil has been hampered by a series of issues mainly of political origin⁴⁻⁶, including official endorsement and widespread prescription and use of a 'COVID kit' including sodium hydroxychloroquine, ivermectin, nitazoxanide, and azithromycin^{7 8}, drugs that are not recommended for management of COVID-19 in most other countries^{9 10}. Fortunately, Brazilian state administrations were able to roll out a vaccination campaign through the national health system, Sistema Único de Saúde (SUS), which has had high uptake.

Management of COVID-19 in patients receiving treatment for Hansen's disease in the pre-vaccination era has been described in only a very small number of published studies and case reports¹¹⁻¹⁵. Here we use data collected from 41 adult patients with Hansen's disease undergoing treatment in reference centers located in five cities in Brazil who had PCR-confirmed COVID-19 from March 2020 to March 2021 to discuss the challenges in treating Hansen's disease patients with COVID-19 in Brazil, including use of systemic steroids and thalidomide for Hansen's disease reactions, possible effects of clofazimine, drugs prescribed for COVID-19, and polypharmacy for comorbidities^{16 17}.

Patients with Hansen's disease and COVID-19 co-infection

Ethical approval for collection and analysis of data subject to informed consent from patients was obtained from the research ethics committee of the Universidade Federal do Espírito Santo (Comitê de Ética em Pesquisa certificate no. 40347520.5.0000.5060). The 41 patients comprised 19 men and 22 women with ages ranging from 24 to 67 years. Most (39/41) had multibacillary Hansen's disease and Madrid classification was borderline in 29 patients (71%), lepromatous in 8 (22%), tuberculoid in two and indeterminate in one patient. Thirteen patients (32%) had Hansen's disease reactions (nine Type I, four Type II) prior to onset of COVID-19. Thirty-three patients were receiving standard (WHO) multi-drug therapy (MDT) for Hansen's disease and 8 patients discontinued treatment. Seventeen (42%) were receiving oral prednisone, two were on thalidomide. Eighteen patients had at least one comorbidity associated with increased risk of severe COVID-19, including hypertension, diabetes, coronary artery disease, and kidney disease; one patient had acquired immunodeficiency syndrome. Twelve patients were hospitalized for COVID-19 of whom 6 died in intensive care units.

Immunosuppressive therapies

Immunosuppressive drugs such as prednisone and thalidomide are used to treat Hansen's disease reactions, and systemic corticosteroids are indicated for the treatment of neuritis occurring in Hansen's disease. Early in the COVID-19 pandemic, some experts suggested that long-term use of corticosteroids might increase the susceptibility of Hansen's disease patients to SARS-CoV-2, or that such drugs could contribute to the evolution of severe COVID-19, especially in older patients with comorbidities^{18 19}. Systemic corticosteroids were subsequently shown to be an effective component of treatment of severe COVID-19²⁰⁻²².

Systemic corticosteroid therapy for Hansen's disease reactions can be long and given in variable doses. Oral prednisone for type 1 Hansen's disease reactions is given initially at 1mg/kg/day for 4-6 weeks with gradual reduction according to clinical improvement. Corticosteroid dosages of 1-3mg/kg/day are relatively high and potentially immunosuppressive, requiring carefully managed withdrawal²³.

Thalidomide is the first-line drug for treatment of type 2 Hansen's disease reactions

(erythema nodosum leprosum), which occur in patients with borderline and lepromatous Hansen's disease. Thalidomide is a derivative of glutamic acid with analgesic, anti-inflammatory, immunomodulatory, and antiangiogenic properties, effecting immunosuppression by inhibiting TNF- α and IFN- γ expression²⁴.

Among the 41 patients in our study, 17 (42%) were receiving oral prednisone. Two patients were receiving thalidomide, one for type 1 reaction to replace long-term oral corticosteroids because of adverse reactions and one for ENL. Of the six patients who died, one was on systemic corticosteroids (prednisone) and none were receiving thalidomide. These observations suggest that neither oral prednisone nor thalidomide in potentially immunosuppressive doses did contribute to worsening of COVID-19 symptoms in patients with Hansen's disease.

Clofazimine

Clofazimine is a riminophenazine dye with bacteriostatic and anti-inflammatory actions, the mechanisms of which are largely unknown but possibly include direct activity affecting bacterial DNA²⁵. Clofazimine is well tolerated in the standard dosage for Hansen's disease (50mg daily), with hyperpigmentation of the skin, conjunctiva and organ fluids, and integumentary and ocular dryness being the most common side effects²⁶. Following a repurposing study which identified clofazimine as a potential COVID-19 drug²⁷, Yuan *et al.* tested clofazimine *in vitro* and in an animal model, demonstrating that clofazimine inhibits viral helicase activity and spike glycoprotein-mediated cell fusion²⁸. The authors observed selective blocking of SARS-CoV-2 entry through inhibition of macrophage function and T-lymphocyte activation and proliferation. In addition, a reduction in viral load in the lungs and in the expression of IL-6, TNF- α and CCR4 was seen, suggesting potential to reduce the cytokine storm that can occur in COVID-19²⁸. Further, the study showed that a combination of clofazimine and remdesivir exhibited antiviral synergy *in vitro* and *in vivo*, with reduced viral shedding from the upper respiratory tract. The effective concentration of clofazimine against SARS-CoV-2 *in vitro* would be clinically achievable with a single dose of 200mg²⁸. Among our 41 study participants, the only patient taking clofazimine at a dose above 50mg/day was a 39-year-old hypertensive, diabetic and obese woman who took 100mg/day and died from complications of COVID-19.

Drugs prescribed for COVID-19

Prescribed COVID-19 treatments included hydroxychloroquine (12 patients) and azithromycin (22). Of the six patients who died, four took azithromycin but none took hydroxychloroquine. The inefficacy of either drug in preventing progression of COVID-19 to severe illness or death has been established^{29 30}, and empirical or inappropriate use of azithromycin during the pandemic may contribute to antimicrobial resistance^{31 32}.

Polypharmacy

Other prescribed medications are summarized in **Table 1**. Ten patients were receiving one prescription drug, 2 patients used 2 drugs, 2 patients used 3 drugs and 9 patients used 4 or more drugs. An increased risk of Hansen's disease treatment discontinuation associated with polypharmacy was reported by Cerqueira *et al.*, who found that patients taking 5 or more drugs were less likely to adhere to MDT, more likely to experience hemolysis, and had almost four-fold risk of treatment discontinuation¹⁶. Among the 8 patients who stopped MDT, two were not on any other medication, two were taking an antihypertensive, and the other four were taking two or more other medications (**Table 2**).

Interpretation

In our experience, Hansen's disease patients with COVID-19 continued MDT and, where indicated, corticosteroids and thalidomide for Hansen's disease reactions. In addition to MDT, half of patients were receiving medication for other health problems, and half and one-third of patients also took azithromycin and/or hydroxychloroquine, respectively. Hansen's disease and COVID-19 co-infection did not change markedly the clinical picture of either disease, suggesting that concerns raised at the start of the pandemic about increased risk of SARS-CoV-2 infection or severe COVID-19 in Hansen's disease patients receiving immunosuppressive therapies, or COVID-19 triggering Hansen's disease reactions, have not materialised²⁴. Although a relatively high proportion (15%) of patients with Hansen's disease died from COVID-19, the number of patients in our pre-vaccination era study was small and it was not possible from our data to determine whether there was an increased risk of severe COVID-19

in this population compared to the general population. Any excess mortality risk in relation to Hansen's disease and COVID-19 coinfection is therefore yet to be determined.

Table 1: Prescribed medicines being used by Hansen's disease patients with PCR-confirmed COVID-19 in Brazil

Prescribed drug class	Number of patients
Proton pump inhibitor	8
Vitamin supplement	5
Antipsychotic	4
Neurotropic	4
GABA analogue	3
Oral contraceptive	3
Anti-inflammatory	3
Statin	3
Synthetic hormone	2
Anticoagulant	3
Antidopaminergic	2
Corticoid	2
Muscle relaxant	2
Antiallergic	1
Antiarrhythmic	1
Monoclonal antibodies	1
Antiemetics	1
Benzodiazepine	1
Antiretroviral therapy	1

Source: own elaboration (2021).

Table 2: Medicines prescribed for comorbidities in patients with PCR-confirmed COVID-19 who ceased multidrug therapy for Hansen’s disease

Patient	Prescribed medicines
A	None
B	None
C	Antihypertensive (Losartan)
D	Antihypertensive (not specified)
E	Antihypertensive (Hydrochlorothiazide) + anti-diabetic (Glibenclamide)
F	Antihypertensives (Losartan + Hydrochlorothiazide) + anti-diabetic (Metformin)
G	Antidepressants (Amitriptyline + Pregabalin) + antipsychotic (Chlorpromazine)
H	Statin (Atorvastatin) + aspirin + antiplatelet (Clopidogrel) + ACE inhibitor (Ramipril) + Beta-blocker (Selozone) + Antiretrovirals (Efavirenz + 3TC)

Source: own elaboration (2021).

References

1. Raposo MT, Reis MC, Caminha AVQ, et al. Grade 2 disabilities in leprosy patients from Brazil: Need for follow-up after completion of multidrug therapy. *PLoS Negl Trop Dis* 2018;12(7):e0006645. doi: 10.1371/journal.pntd.0006645 [published Online First: 2018/07/17]
2. Antunes DE, Ferreira GP, Nicchio MV, et al. Number of leprosy reactions during treatment: clinical correlations and laboratory diagnosis. *Rev Soc Bras Med Trop* 2016;49(6):741-45. doi: 10.1590/0037-8682-0440-2015 [published Online First: 2016/12/22]
3. Johns Hopkins University & Medicine. Coronavirus Resource Center Baltimore, USA2022 [updated 30/01/2022. Available from: <https://coronavirus.jhu.edu/region/brazil> accessed 30/01/2022.
4. Boschiero MN, Palamim CVC, Ortega MM, et al. One Year of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Brazil: A Political and Social Overview. *Annals of global health* 2021;87(1):44. doi: 10.5334/aogh.3182 [published Online First: 2021/05/29]
5. Biehl J, Prates LEA, Amon JJ. Supreme Court v. Necropolitics: The Chaotic Judicialization of COVID-19 in Brazil. *Health Hum Rights* 2021;23(1):151-62. [published Online First: 2021/07/02]
6. Gramacho WG, Turgeon M. When politics collides with public health: COVID-19 vaccine country of origin and vaccination acceptance in Brazil. *Vaccine* 2021;39(19):2608-12. doi: 10.1016/j.vaccine.2021.03.080 [published Online First: 2021/04/14]
7. Furlan L, Caramelli B. The regrettable story of the "Covid Kit" and the "Early Treatment of Covid-19" in Brazil. *Lancet Regional Health Americas* 2021;4:100089. doi: 10.1016/j.lana.2021.100089 [published Online First: 2021/10/07]
8. Santos-Pinto CDB, Miranda ES, Osorio-de-Castro CGS. "Kit-covid" and the Popular Pharmacy Program in Brazil. *Cad Saude Publica* 2021;37(2):e00348020. doi: 10.1590/0102-311x00348020 [published Online First: 2021/02/25]
9. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). COVID-19 rapid guideline: managing COVID-19 [NICE guideline NG191] London, UK2022 [Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/NG191> accessed 30/01/2022.
10. National Institutes of Health (NIH). COVID-19 Treatment Guidelines Bethesda, Maryland, USA2022 [Available from: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/therapies/> accessed 30/01/2022.
11. Santos VS, Quintans-Junior LJ, Barboza WS, et al. Clinical characteristics and outcomes in patients with COVID-19 and leprosy. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2021;35(1):e1-e2. doi: 10.1111/jdv.16899 [published Online First: 2020/09/01]

12. Santos Morais Junior G, Shu Kurizky P, Penha Silva Cerqueira SR, 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* 2021;104(6):2190-4. doi: 10.4269/ajtmh.21-0034 [published Online First: 2021/04/06]
13. Arora S, Bhatnagar A, Singh GK, et al. Hansen's disease in the era of COVID-19: An observation on a series of six patients with co-infection. *Dermatol Ther* 2021;34(2):e14827. doi: 10.1111/dth.14827 [published Online First: 2021/02/03]
14. 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* 2021;103:549-51. doi: 10.1016/j.ijid.2020.12.024 [published Online First: 2020/12/17]
15. Cerqueira SRPS, Deps PD, Cunha DV, et al. The influence of leprosy-related clinical and epidemiological variables in the occurrence and severity of COVID-19: A prospective real-world cohort study. *PLoS Negl Trop Dis* 2021;15(7):e0009635. doi: 10.1371/journal.pntd.0009635 [published Online First: 2021/07/29]
16. Cerqueira SRPS, Santos LSD, Morelo EF, et al. The interference of polypharmacy and the importance of clinical pharmacy advice in the treatment of leprosy: a case-control study. *Rev Soc Bras Med Trop* 2020;53:e20200114. doi: 10.1590/0037-8682-0114-2020 [published Online First: 2020/06/04]
17. Nascimento R, Álvares J, Guerra AAJ, et al. Polypharmacy: a challenge for the primary health care of the Brazilian Unified Health System. *Rev Saude Publica* 2017;51(suppl 2):19s. doi: 10.11606/s1518-8787.2017051007136 [published Online First: 2017/11/22]
18. Mahato S, Bhattarai S, Singh R. Inequities towards leprosy-affected people: A challenge during COVID-19 pandemic. *PLoS Negl Trop Dis* 2020;14(7):e0008537. doi: 10.1371/journal.pntd.0008537 [published Online First: 2020/07/25]
19. 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* 2020;11(3):345-48. doi: 10.4103/idoj.IDOJ_234_20 [published Online First: 2020/07/23]
20. Horby P, Lim WS, Emberson JR, et al. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19. *N Engl J Med* 2021;384(8):693-704. doi: 10.1056/NEJMoa2021436 [published Online First: 2020/07/18]
21. Sterne JAC, Murthy S, Diaz JV, et al. Association Between Administration of Systemic Corticosteroids and Mortality Among Critically Ill Patients With COVID-19: A Meta-analysis. *JAMA* 2020;324(13):1330-41. doi: 10.1001/jama.2020.17023 [published Online First: 2020/09/03]
22. Wagner C, Griesel M, Mikolajewska A, et al. Systemic corticosteroids for the treatment of COVID-19. *Cochrane Database Syst Rev* 2021(8) doi: 10.1002/14651858.CD014963

23. Alves C, Robazzi TC, Mendonça M. Withdrawal from glucocorticosteroid therapy: clinical practice recommendations. *J Pediatr (Rio J)* 2008;84(3):192-202. doi: 10.2223/jped.1773 [published Online First: 2008/06/07]
24. Antunes DE, Goulart IMB, Goulart LR. Will cases of leprosy reaction increase with COVID-19 infection? *PLoS Negl Trop Dis* 2020;14(7):e0008460. doi: 10.1371/journal.pntd.0008460 [published Online First: 2020/07/18]
25. Arbiser JL, Moschella SL. Clofazimine: a review of its medical uses and mechanisms of action. *J Am Acad Dermatol* 1995;32(2 Pt 1):241-7. doi: 10.1016/0190-9622(95)90134-5 [published Online First: 1995/02/01]
26. Daps PD, Nasser S, Guerra P, et al. Adverse effects from multi-drug therapy in leprosy: a Brazilian study. *Lepr Rev* 2007;78(3):216-22. [published Online First: 2007/11/27]
27. Riva L, Yuan S, Yin X, et al. Discovery of SARS-CoV-2 antiviral drugs through large-scale compound repurposing. *Nature* 2020;586(7827):113-19. doi: 10.1038/s41586-020-2577-1 [published Online First: 2020/07/25]
28. Yuan S, Yin X, Meng X, et al. Clofazimine broadly inhibits coronaviruses including SARS-CoV-2. *Nature* 2021;593(7859):418-23. doi: 10.1038/s41586-021-03431-4 [published Online First: 2021/03/18]
29. Singh B, Ryan H, Kredo T, et al. Chloroquine or hydroxychloroquine for prevention and treatment of COVID-19. *Cochrane Database Syst Rev* 2021;2(2):Cd013587. doi: 10.1002/14651858.CD013587.pub2 [published Online First: 2021/02/25]
30. Popp M, Stegemann M, Riemer M, et al. Antibiotics for the treatment of COVID-19. *Cochrane Database Syst Rev* 2021;10(10):Cd015025. doi: 10.1002/14651858.Cd015025 [published Online First: 2021/10/23]
31. Silva ARO, Salgado DR, Lopes LPN, et al. Increased Use of Antibiotics in the Intensive Care Unit During Coronavirus Disease (COVID-19) Pandemic in a Brazilian Hospital. *Front Pharmacol* 2021;12:778386. doi: 10.3389/fphar.2021.778386 [published Online First: 2021/12/28]
32. López-Jácome LE, Fernández-Rodríguez D, Franco-Cendejas R, et al. Increment Antimicrobial Resistance During the COVID-19 Pandemic: Results from the Invifar Network. *Microb Drug Resist* 2021 doi: 10.1089/mdr.2021.0231 [published Online First: 2021/12/07]