



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO  
CENTRO DE CIÊNCIAS MÉDICAS  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA TROPICAL

Gilson José Allain Teixeira Júnior

**HANSENÍASE MULTIBACILAR MIMETIZANDO LÚPUS ERITEMATOSO  
SISTÊMICO: os critérios de classificação EULAR/ACR 2019 resolvem esta  
confusão diagnóstica?**

Recife  
2025

Gilson José Allain Teixeira Júnior



**HANSENÍASE MULTIBACILAR MIMETIZANDO LÚPUS ERITEMATOSO  
SISTÊMICO: os critérios de classificação EULAR/ACR 2019 resolvem esta  
confusão diagnóstica?**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Medicina Tropical do Centro de Ciências Médicas da Universidade Federal de Pernambuco como parte dos requisitos para a obtenção do título de Doutor em Medicina Tropical.

Orientadora: Prof.<sup>a</sup> Dr. Líbia Cristina Rocha Vilela Moura

Recife  
2025

**.Catalogação de Publicação na Fonte. UFPE - Biblioteca Central**

Junior, Gilson Jose Allain Teixeira.

Hanseníase multibacilar mimetizando lúpus eritematoso sistêmico: os critérios de classificação EULAR/ACR 2019 resolvem esta confusão diagnóstica? / Gilson Jose Allain Teixeira Junior. - Recife, 2025.  
97f.: il.

Tese (Doutorado) - Universidade Federal de Pernambuco, Centro de Ciências Médicas, Pós-Graduação em Medicina Tropical, 2025.  
Orientação: Libia Cristina Rocha Vilela Moura.  
Inclui referências, apêndices e anexo.

1. Lúpus Eritematoso Sistêmico; 2. Hanseníase; 3. Diagnóstico Diferencial. I. Moura, Libia Cristina Rocha Vilela. II. Título.

UFPE-Biblioteca Central

Gilson José Allain Teixeira Júnior

**HANSENÍASE MULTIBACILAR MIMETIZANDO LÚPUS ERITEMATOSO  
SISTÊMICO: os critérios de classificação EULAR/ACR 2019 resolvem esta  
confusão diagnóstica?**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Medicina Tropical do Centro de Ciências Médicas da Universidade Federal de Pernambuco como parte dos requisitos para a obtenção do título de Doutor em Medicina Tropical.

Data: 28/10/2025

**Banca Examinadora**

---

Profª Drª Líbia Cristina Rocha Viela Moura (Presidente)  
Universidade Federal de Pernambuco

---

Profa Dra. Nadja Maria Jorge Asano  
Universidade Federal de Pernambuco

---

Profa Dra. Fálba Bernadete Ramos dos Anjos  
Universidade Federal de Pernambuco

---

Profa Dra. Emmanuelle Tenório Godoi Berenguer de Barros e Silva  
Universidade Federal de Pernambuco

---

Profª Dra. Jéssca Guido de Araújo Sá

Aos meus filhos **Heitor e Miguel**,  
a fim de inspirá-los a sempre  
buscar o conhecimento.

A **todos** aqueles que desejaram  
o meu sucesso e me deram  
suporte nessa caminhada.

## AGRADECIMENTOS

A minha querida orientadora, **Profa. Dra. Líbia Cristina Rocha Vilela**, por ter acreditado em nosso projeto, e pela sua disponibilidade e atenção dispensadas.

À **Profa Dra. Jocelene Tenório**, por me acolher como um filho e não me deixar desistir deste projeto.

Os meus sinceros agradecimentos.

## RESUMO

**Introdução:** O lúpus eritematoso sistêmico (LES) é uma doença inflamatória crônica que acomete múltiplos órgãos ou sistemas. O LES não apresenta manifestação clínica patognomônica ou teste laboratorial sensível e específico o suficiente para gerar um diagnóstico definitivo. Para o diagnóstico, são utilizados mundialmente os critérios propostos pelo Colégio Americano de Reumatologia (ACR) e Liga Europeia de Reumatologia (EULAR), realizados em 2019. A presença de 10 pontos ou mais nestes critérios tem sensibilidade e especificidade de 96%. Porém os critérios diagnósticos para o LES podem ter especificidade mais baixa em regiões endêmicas para doenças infecciosas crônicas, como o Brasil, endêmico para Hanseníase, doença que pode apresentar manifestações clínico-laboratoriais semelhantes àquela doença. **Objetivo:** Analisar a aplicabilidade dos critérios classificatórios EULAR/ACR 2019 para lúpus eritematoso sistêmico (LES) em pacientes com hanseníase multibacilar (MB) e os desafios no diagnóstico diferencial em regiões endêmicas. **Pacientes e Métodos:** Foi realizado um estudo de prevalência, onde foram aplicados os critérios diagnósticos de LES propostos pelo ACR/EULAR 2019, em um banco de dados de pacientes com diagnóstico recente de hanseníase multibacilar. Também foi calculada a especificidade e o número de falso-positivos dos critérios nesse grupo de doentes. A população estudada foi composta por pacientes com diagnóstico recente (até 6 meses) de Hanseníase multibacilar, baseado com o índice baciloscópico maior que zero, que deram entrada no ambulatório de hanseníase da Clínica Dermatológica da UFPE durante o período da coleta de dados. **Resultados:** A hanseníase MB apresenta sobreposição significativa com manifestações clínicas e sorológicas do LES, como lesões cutâneas, artrite, linfopenia, anemia hemolítica, proteinúria e presença de autoanticorpos como FAN e antifosfolípidos. Apesar dos critérios EULAR/ACR 2019 terem melhor especificidade em relação aos anteriores, ainda não impedem completamente a classificação errônea de pacientes com hanseníase como portadores de LES, especialmente na presença de múltiplas manifestações inespecíficas e FAN positivo. **Conclusão:** O uso isolado dos critérios classificatórios EULAR/ACR 2019 pode resultar em falsos diagnósticos de LES em pacientes com hanseníase. A integração de dados clínicos, epidemiológicos e laboratoriais é indispensável, assim como uma avaliação criteriosa em regiões endêmicas. São necessários estudos futuros para validação desses critérios em populações expostas a doenças infecciosas crônicas.

**Palavras-chave:** Lúpus Eritematoso Sistêmico; Hanseníase; Diagnóstico Diferencial

## ABSTRACT

**Introduction:** Systemic lupus erythematosus (SLE) is a chronic, multisystem inflammatory autoimmune disease with a variable course. SLE lacks pathognomonic clinical manifestations and laboratory tests with sufficient sensitivity and specificity for a definitive diagnosis. For classification purposes, the criteria jointly proposed by the American College of Rheumatology (ACR) and the European League Against Rheumatism (EULAR), updated in 2019, are widely used. The presence of 10 or more points in these criteria yields approximately 96% sensitivity and specificity. However, the application of these criteria may have lower specificity in regions endemic for chronic infectious diseases, such as Brazil, where leprosy—particularly in its multibacillary (MB) form—may exhibit clinical and laboratory findings similar to those of SLE. **Objective:** To analyze the applicability of the 2019 EULAR/ACR classification criteria for systemic lupus erythematosus (SLE) in patients with multibacillary (MB) leprosy and to discuss the challenges of differential diagnosis in endemic regions.

**Patients and Methods:** A prevalence study was conducted, applying the diagnostic criteria for SLE proposed by ACR/EULAR 2019 to a database of patients recently diagnosed with multibacillary leprosy. The specificity and the number of false positives of the criteria in this group of patients were also calculated. The studied population consisted of patients with a recent diagnosis (up to 6 months) of multibacillary leprosy, based on a bacilloscopic index greater than zero, who were admitted to the leprosy outpatient clinic of the Dermatology Clinic at UFPE during the data collection period.

**Results:** Multibacillary leprosy showed significant overlap with the clinical and serological manifestations of SLE, including cutaneous lesions, arthritis, lymphopenia, hemolytic anemia, proteinuria, and the presence of autoantibodies such as antinuclear antibodies (ANA) and antiphospholipid antibodies. Although the 2019 EULAR/ACR criteria demonstrate improved specificity compared with previous versions, they still do not completely prevent the misclassification of leprosy patients as having SLE, particularly in cases with multiple nonspecific manifestations and positive ANA results.

**Conclusion:** The isolated use of the 2019 EULAR/ACR classification criteria may lead to false-positive SLE diagnoses in patients with leprosy. Integrating clinical, epidemiological, and laboratory data is essential, along with careful clinical assessment in endemic regions. Further studies are required to validate these criteria in populations exposed to chronic infectious diseases.

**Keywords:** Systemic Lupus Erythematosus; Leprosy; Differential Diagnosis.



## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

|            |  |    |
|------------|--|----|
| Quadro 1 – | Caracterização dos 100 pacientes com hanseníase multibacilar – Ambulatório de dermatologia da UFPE maio/dezembro 2005  | 23 |
| Quadro 2 – | Sinais cardinais da hanseníase   | 26 |
| Figura 1 – | Distribuição dos critérios de classificação diagnósticos de LES (EULAR/ACR) em 100 pacientes com hanseníase multibacilar – Hospital das Clínicas da UFPE – maio/dezembro 2005.                           | 40 |
| Figura 2 – | Distribuição das manifestações hematológicas consideradas critérios diagnósticos de LES (ACR, 1997) entre 100 pacientes com hanseníase multibacilar – Hospital das Clínicas da UFPE – maio/dezembro 2005 | 41 |
| Figura 3 – | Distribuição dos testes laboratoriais que detectaram a presença de anticorpos antifosfolípidos entre 100 pacientes com hanseníase multibacilar – Hospital das Clínicas da UFPE – maio/dezembro 2005      | 42 |

## **LISTA DE TABELAS**

|            |  |    |
|------------|--|----|
| Tabela 1 – | Caracterização dos 100 pacientes com hanseníase multibacilar<br>– Ambulatório de dermatologia da UFPE – maio/dezembro 2005 | 39 |
|------------|--|----|

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

|           |  |
|-----------|--|
| AAF       | – Anticorpos antifosfolípides                                    |
| ACR       | – Colégio Americano de Reumatologia                              |
| ANCA      | – anticitoplasma   |
| B         | – Borderline   |
| D         | – dimorfa  |
| DD/BB     | – dimorfo/borderline-dimorfo                                     |
| DV/BT     | – dimorfo/borderline tuberculoide                                |
| DV/BV     | – dimorfo/borderline-virchowiano                                 |
| EULAR/ACR | – Europeia Contra o Reumatismo/Colégio Americano de Reumatologia |
| FAN       | – Fator anti-nuclear   |
| I         | – indeterminada  |
| IgG /IgM  | – Imunoglobulina   |
| LES       | – Lúpus Eritematoso Sistêmico                                    |
| MB        | – hanseníase multibacilar  |
| MB        | – Multibacilares   |
| MS        | – Ministério da Saúde do Brasil                                  |
| PB        | – Paucibacilares   |
| PCR       | – ProteínaC-Reativa  |
| SLICC     | – <i>Systemic Lupus International Collaborating Clinics</i>      |
| SPSS      | – <i>Statistical Program for Social Sciences</i>                 |
| T         | – tuberculoide   |
| TT        | – tuberculoide   |
| UFPE      | – Universidade Federal de Pernambuco                             |
| V         | – virchowiano  |
| VDRL      | – Venereal Disease Research Laboratory                           |
| VHS       | – velocidade de hemossedimentação                                |

## SUMÁRIO

|          |  |           |
|----------|--|-----------|
| <b>1</b> | <b>INTRODUÇÃO</b>  | <b>12</b> |
| <b>2</b> | <b>REVISÃO DA LITERATURA</b>   | <b>17</b> |
| 2.1      | ASPECTOS GERAIS DO LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO (LES)   | 17        |
| 2.1.1    | <b>Critérios Classificatórios do LES – Histórico</b>   | <b>19</b> |
| 2.1.2    | <b>Critérios Classificatórios do Les (EULAR/ACR 2019)</b>  | <b>20</b> |
| 2.2      | HANSENÍASE   | 24        |
| 2.2.1    | <b>Epidemiologia</b>   | <b>24</b> |
| 2.2.2    | <b>Manifestações clínicas</b>  | <b>24</b> |
| 2.2.3    | <b>Classificação</b>   | <b>26</b> |
| 2.2.4    | <b>Hanseníase multibacilar: manifestações clínicas e aspectos imunológicos relevantes</b>                      | <b>27</b> |
| 2.2.5    | <b>Similaridades e diferenças entre LES e hanseníase: desafios no diagnóstico diferencial</b>                  | <b>31</b> |
| <b>3</b> | <b>OBJETIVOS</b>   | <b>36</b> |
| 3.1      | Objetivo Geral   |           |
| 3.2      | Objetivo Específico  |           |
| <b>4</b> | <b>MÉTODOS</b>   | <b>37</b> |
| 4.1      | DESENHO DO ESTUDO  | 37        |
| 4.2      | INFORMAÇÕES DO BANCO DE DADOS  |           |
| 4.3      | VARIÁVEIS ANALISADAS DO BANCO DE DADOS   |           |
| 4.4      | DADOS ANALÍTICOS   | 38        |
| 4.5      | ASPECTOS ÉTICOS  | 38        |
| <b>5</b> | <b>RESULTADOS</b>  | <b>39</b> |
| <b>6</b> | <b>DISCUSSÃO</b>   | <b>45</b> |
| <b>7</b> | <b>CONCLUSÃO</b>   | <b>49</b> |
| <b>8</b> | <b>CONSIDERAÇÕES FINAIS</b>  | <b>50</b> |
|          | <b>REFERÊNCIAS</b>   | <b>51</b> |
|          | <b>APÊNDICE A – VERSÃO DO ARTIGO ORIGINAL ACEITO PELA REVISTA DESAFIO DA UNIVERSIDADE FEDERAL DE TOCANTINS</b> | <b>56</b> |

**APÊNDICE B – VERSÃO DO ARTIGO ORIGINAL SUBMETIDO A  
PELA REVISTA DESAFIO DA UNIVERSIDADE FEDERAL DE  
TOCANTINS**

**APÊNDICE C – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E  
ESCLARECIDO** 79

**APÊNDICE D – QUESTIONÁRIO DE INCLUSÃO DE PACIENTES** 81

**ANEXO A – APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA EM  
PESQUISA** 82



## 1 INTRODUÇÃO\*

O lúpus eritematoso sistêmico (LES) é definido como um distúrbio autoimune e pode ser caracterizado como uma doença inflamatória crônica, de natureza multifatorial, com manifestações clínicas que acometem diversos órgãos, incluindo vasos sanguíneos, cérebro, pulmões, pele, rins e articulações, decorrentes de alterações biológicas polimórficas (Sigel *et al.*, 2024).

O diagnóstico do LES representa um desafio significativo, uma vez que a doença se manifesta por uma combinação altamente variável de autoanticorpos e múltiplos sintomas clínicos, com possibilidade de acometimento de diferentes órgãos. Não há exame laboratorial único capaz de confirmar ou excluir de forma definitiva o diagnóstico. Estima-se que o LES afete aproximadamente 3,4 milhões de pessoas em todo o mundo, com cerca de 400.000 novos casos diagnosticados anualmente (Fatoie *et al.*, 2022; Tian *et al.*, 2023; Day *et al.*, 2025).

Para auxiliar na investigação clínica, os critérios de classificação da Liga Europeia Contra o Reumatismo/Colégio Americano de Reumatologia (EULAR/ACR) de 2019 constituem uma ferramenta útil, embora não tenham finalidade diagnóstica direta. Além disso, pacientes com LES apresentam risco aumentado para o desenvolvimento de diversas comorbidades, como diferentes tipos de neoplasias — o que justifica a recomendação de rastreamento oncológico pela EULAR —, bem como maior risco de doença cerebrovascular, especialmente em mulheres, conforme alertado pela American Heart Association (Aringer *et al.*, 2019; 2020).

Segundo esses critérios EULAR/ACR, 2019, o requisito inicial para classificação é a presença de um teste positivo para anticorpos antinucleares (FAN) em título  $\geq 1:80$ . A partir disso, os critérios subsequentes são organizados em domínios clínicos e imunológicos, cada um com pontuações específicas. A classificação é confirmada quando o paciente atinge um escore total igual ou superior a 10 pontos, sendo

---

\*Tese formatada conforme orientação da Biblioteca Setorial do Centro de Ciências da Saúde da UFPE: ABNT NBR 14724:2011.

contabilizado apenas o item de maior valor dentro de cada domínio (Aringer *et al.*, 2019; 2020).

A obtenção de uma pontuação  $\geq 10$  pontos, desde que pelo menos um critério seja clínico, permite a classificação do paciente como portador de LES, segundo os critérios EULAR/ACR (Aringer *et al.*, 2019). Essa abordagem foi desenvolvida com o objetivo de aprimorar a especificidade sem comprometer a sensibilidade, reduzindo a possibilidade de classificar erroneamente indivíduos que não apresentam verdadeira autoimunidade lúpica, sobretudo aqueles com fenótipos clínicos semelhantes decorrentes de outras enfermidades. A apresentação clínica do LES é heterogênea e pode acometer qualquer órgão, de forma isolada ou cumulativa, em diferentes idades. Devido ao seu caráter variável e, muitas vezes, inespecífico, o diagnóstico pode ser retardado, sendo frequente que pacientes recebam inicialmente tratamento para outras condições que não o LES.

Um exemplo relevante é a hanseníase, doença infecciosa crônica causada pelo *Mycobacterium leprae*, que compromete principalmente pele e nervos periféricos, mas pode apresentar amplo espectro clínico. Além disso, os episódios inflamatórios conhecidos como reações hansênicas, mediados por mecanismos imunológicos, contribuem para a diversidade fenotípica da doença (Chen *et al.*, 2022; Kumar *et al.*, 2023; Singhal *et al.*, 2024).

Tanto o LES quanto a hanseníase podem cursar com manifestações cutâneas e FAN positivo, o que pode gerar quadro clínico sobreposto e dificultar o diagnóstico diferencial. Nesse contexto, a hanseníase se apresenta como uma “grande imitadora”, confundindo-se não apenas com o LES, mas também com outras doenças autoimunes. Por isso, a histopatologia é considerada um recurso fundamental no diagnóstico, e uma suspeita clínica criteriosa torna-se indispensável para instituir o tratamento adequado e reduzir morbimortalidade.

Em comparação com critérios anteriores, como os do *Systemic Lupus International Collaborating Clinics* (SLICC) de 2012 (Petri *et al.*, 2012), os critérios EULAR/ACR 2019 apresentam avanços importantes (Aringer *et al.*, 2019). Enquanto os critérios de 2012 permitiam o diagnóstico com menor especificidade, priorizando a sensibilidade para incluir formas atípicas ou iniciais da doença, os critérios de 2019 buscaram maior equilíbrio entre sensibilidade (96%) e especificidade (93%) (Aringer *et al.*, 2019). A introdução do FAN em título  $\geq 1:80$  como critério de entrada representa uma mudança significativa, pois estabelece uma triagem inicial obrigatória para evitar

classificações equivocadas. Além disso, a estrutura baseada em domínios clínicos e imunológicos com pontuações hierarquizadas permitiu melhor ponderação da heterogeneidade clínica do LES, evitando a duplicidade de critérios em diferentes manifestações relacionadas ao mesmo órgão. Dessa forma, os critérios EULAR/ACR 2019 são considerados mais robustos e aplicáveis tanto em pesquisas clínicas quanto na prática reumatológica, reforçando sua relevância na caracterização da doença (Aringer *et al.*, 2019; Tedeschi *et al.*, 2021).

De forma relevante, tanto o LES quanto a hanseníase podem se apresentar com lesões cutâneas e FAN positivo, gerando quadros sobrepostos e confundindo o diagnóstico diferencial. Nesse sentido, a hanseníase é considerada uma “grande imitadora”, sendo frequentemente confundida com doenças autoimunes, em especial o LES. Assim, a histopatologia desempenha papel central na definição diagnóstica, e uma avaliação clínica criteriosa é indispensável para orientar o tratamento adequado e reduzir a morbimortalidade dos pacientes.

Alguns autores têm publicado séries de casos de pacientes com diagnóstico inicial de LES (quatro ou mais critério do ACR), que depois tiveram o diagnóstico de alguma outra doença infecciosa crônica, já que os critérios diagnósticos podem estar presentes, isolados ou não, em um número grande de outras enfermidades, principalmente a Hanseníase, nas formas multibacilares (Rasaratnam, 1988).

Sato (2022) ao fazer uma revisão bibliográfica do assunto, coloca que os critérios diagnósticos para o LES podem ter especificidade mais baixa em regiões endêmicas para doenças infecciosas crônicas, como o Brasil. Diante disto, devido à alta prevalência de alguns critérios diagnósticos do LES em pacientes com hanseníase multibacilar, que podem apresentar sintomatologia semelhante, e considerando-se o estado de Pernambuco como região hiperendêmica, propôs-se estudar, através dessa pesquisa o perfil dos pacientes com diagnóstico recente de hanseníase multibacilar com relação ao quadro clínico-laboratorial do LES.





## 2 REVISÃO DA LITERATURA

### 2.1 ASPECTOS GERAIS DO LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO (LES)

O lúpus eritematoso sistêmico (LES) é considerado a doença autoimune prototípica, caracterizada por defeitos na resposta imunológica e pela geração de uma ampla variedade de autoanticorpos, entre eles os anti-dsDNA, que desempenham papel central na patogênese e podem provocar danos em diversos órgãos, como rins, pele e sistema musculoesquelético (Isenberg *et al.*, 1984; Fanouriakis *et al.*, 2021). A diversidade de autoanticorpos observada no LES é notável: em alguns pacientes, já foram identificadas mais de 100 variedades distintas (Isenberg *et al.*, 1984; Yaniv *et al.*, 2015). Nesse aspecto, o LES se diferencia de outras doenças tradicionalmente classificadas como autoimunes, como artrite reumatoide, dermatomiosite, esclerose sistêmica, vasculites sistêmicas e síndrome de Sjögren (Mackay *et al.*, 2008).

Se a autoimunidade fosse definida estritamente pela produção de uma grande variedade de autoanticorpos contra componentes próprios, o LES seria a única doença a se qualificar plenamente dentro dessa categoria. Esse caráter singular já havia sido reconhecido por pesquisadores como von Pirquet, Rossle e Aschoff, que diferenciavam o LES das demais doenças reumáticas. Contudo, Klemperer agrupou-as sob o termo *Kollagen Krankheit*, e posteriormente Mackay *et al.* consolidaram a nomenclatura de doenças autoimunes.

Do ponto de vista conceitual, a teoria da autoimunidade, segundo Mackay e colaboradores (2008; 2010), sustenta-se em quatro fundamentos principais:

- (i) o estabelecimento da tolerância imunológica pela deleção de imunócitos autorreativos durante a maturação imunológica precoce;
- (ii) a possibilidade de **fuga dessa deleção**, permitindo a sobrevivência e expansão de clones linfocitários autorreativos — os chamados **clones “proibidos”**;
- (iii) a geração de tais clones por mutações somáticas em populações normais de linfócitos; e
- (iv) a existência de mecanismos homeostáticos indefinidos para o controle desses clones patogênicos (Dameshek *et al.*, 1965; Mackay *et al.*, 2008; Shiozawa *et al.*, 2025).

Fonte: Mackay *et al.*, 2008; 2010

Além disso, a identificação de um fator causal do LES deve atender a três premissas:

- (i) induzir o desenvolvimento da doença;
- (ii) estar ativo durante o LES em fase ativa; e
- (iii) permitir a remissão da doença com sua remoção.

Fonte: Shiozawa *et al.*, 2025

Cabe destacar que, além da própria atividade inflamatória, os pacientes com LES frequentemente sofrem complicações decorrentes não apenas da doença descontrolada, mas também dos efeitos adversos associados ao uso prolongado de glicocorticoides e imunossupressores, com impacto significativo na morbimortalidade (Salmon *et al.*, 2020).

Entretanto, justamente por sua heterogeneidade clínica e pela amplitude de manifestações imunológicas, o LES pode se sobrepor a doenças infecciosas crônicas, como a hanseníase, que também cursa com manifestações cutâneas, neurológicas e imunológicas inespecíficas. Tal sobreposição clínica é ainda mais complexa pelo fato de que pacientes com hanseníase podem apresentar FAN positivo, confundindo a interpretação laboratorial. Dessa forma, compreender a singularidade imunológica do LES e sua diferenciação de condições infecciosas como a hanseníase é crucial, tanto para o diagnóstico clínico individual quanto para a consistência epidemiológica em estudos que aplicam critérios classificatórios.

### 2.1.1 Critérios Classificatórios do LES – Histórico

O lúpus eritematoso sistêmico (LES) é uma doença autoimune complexa, marcada por características clínicas altamente variáveis (Rahman *et al.*, 2008; Bertsias *et al.*, 2013). Suas manifestações estão intimamente relacionadas à presença de múltiplos autoanticorpos, que levam à formação e deposição de imunocomplexos, além de desencadear alguns outros mecanismos imunológicos patogênicos (Rahman *et al.*, 2008; Tsokos, 2020). Essa combinação de fatores clínicos e imunológicos torna o LES uma condição de difícil definição e compreensão.

Nesse contexto, os critérios de classificação desempenham papel fundamental, pois permitem a identificação de grupos relativamente homogêneos de pacientes, favorecendo tanto a prática clínica quanto a inclusão em estudos observacionais e ensaios clínicos (Johnson *et al.*, 2007; Aggarwal *et al.*, 2015).

Historicamente, os primeiros critérios amplamente utilizados foram os do *American College of Rheumatology* (ACR) de 1982 (Tan *et al.*, 1982), posteriormente revisados em 1997 (Hochberg *et al.*, 1997). Esses critérios tiveram ampla aplicação internacional, fornecendo um marco inicial para a padronização diagnóstica. No entanto, desde então, os avanços na compreensão da fisiopatologia e da apresentação clínica do LES tornaram necessária a atualização desses parâmetros.

Como consequência dessas limitações, em 2012 o *Systemic Lupus International Collaborating Clinics* (SLICC) propôs novos critérios de classificação, que introduziram avanços relevantes. Entre eles destacam-se: a inclusão de um espectro mais amplo de manifestações clínicas, o reconhecimento do envolvimento renal por meio da biópsia compatível associada a FAN ou anti-dsDNA positivos, e a valorização de novos marcadores imunológicos. Os critérios SLICC também estabeleceram que, para a classificação de LES, seria necessário o preenchimento de pelo menos quatro critérios, incluindo ao menos um clínico e um imunológico, ou alternativamente a presença de nefrite lúpica comprovada por biópsia associada a autoanticorpos específicos (Petri *et al.*, 2012).

Posteriormente, em 2019, foram propostos os critérios conjuntos da EULAR e *American College of Rheumatology* (ACR), atualmente considerados o padrão-ouro na classificação da doença. Estes critérios introduziram uma abordagem inovadora ao estabelecer como critério de entrada obrigatório um teste positivo de anticorpos antinucleares (FAN) em título  $\geq 1:80$ . A partir desse ponto, os demais critérios foram

organizados em domínios clínicos e imunológicos, com pontuação específica para cada manifestação. A classificação como LES é confirmada quando o paciente atinge um escore total  $\geq 10$  pontos, considerando apenas a manifestação de maior peso dentro de cada domínio (Aringer *et al.*, 2019).

Esse novo modelo mostrou-se mais robusto por alcançar um equilíbrio mais consistente entre sensibilidade (96%) e especificidade (93%), corrigindo limitações anteriores e evitando duplicidades. Assim, os critérios EULAR/ACR 2019 passaram a ser amplamente utilizados tanto em pesquisas clínicas quanto na prática reumatológica, refletindo os avanços no entendimento fisiopatológico e clínico do LES (Aringer *et al.*, 2019; Tedeschi *et al.*, 2021).

### **2.1.2 Critérios atuais de Classificação do LES (EULAR/ACR 2019)**

Os critérios de classificação do LES publicados em 2019 pela EULAR/ACR representam a evolução mais recente na padronização do reconhecimento da doença. Diferentemente dos critérios anteriores do ACR (1982/1997) (Tan *et al.*, 1982; Hochberg *et al.*, 1997), e SLICC (2012), o novo conjunto de critérios adotou FAN positivo como condição *sine qua non* para que um paciente seja considerado na classificação de LES (Petri *et al.*, 2012). Essa decisão foi fundamentada no fato de que até 98-99% dos pacientes com LES verdadeiro apresentam FAN positivo em algum momento, ainda que em títulos variáveis, enquanto a ausência de FAN torna improvável o diagnóstico de LES (Petri *et al.*, 2013; Aringer *et al.*, 2019; Aringer; Petri, 2020). Assim, exige-se pelo menos um FAN reagente (título  $\geq 1:80$ , preferencialmente por imunofluorescência indireta em células HEp-2) como entrada. Uma vez cumprido esse pré-requisito, os critérios subsequentes são avaliados em um sistema de pontuação ponderada, no qual cada critério possui um peso numérico (de 2 a 10 pontos) proporcional à especificidade daquele achado para o LES (Aringer *et al.*, 2019; Aringer; Petri, 2020).

Os critérios abrangem domínios clínicos (constitucional, hematológico, neuropsiquiátrico, mucocutâneo, serosas, musculoesquelético, renal) e domínios imunológicos (anticorpos antifosfolípidos, complemento, anticorpos específicos de LES). Importante destacar que, dentro de cada domínio, apenas o critério de maior peso presente é contabilizado – prevenindo que múltiplos achados correlatos inflacionem a pontuação indevidamente. Por exemplo, no domínio mucocutâneo,

lesões cutâneas compatíveis com lúpus cutâneo agudo (como o *rash* malar clássico) valem seis pontos, subagudas ou discoides valem 4, e úlceras orais ou alopecia não cicatricial valem dois pontos. Se um paciente apresentasse alopecia e rash malar, acumularia apenas seis pontos (referentes ao *rash*, de maior peso). De forma análoga, no domínio hematológico, leucopenia conta três pontos, enquanto linfopenia ou plaquetopenia significativa contam quatro cada; porém, a presença concomitante de leucopenia e plaquetopenia renderia quatro pontos (o maior dos dois) e não sete. Essa lógica assegura que manifestações relacionadas a um mesmo fenômeno fisiopatológico não sejam superestimadas. Alguns critérios novos ou reformulados em 2019 merecem menção: foi incluído febre  $>38^{\circ}\text{C}$  de origem não explicada (persistente) como critério constitucional (2 pontos), reconhecendo-se que febre inflamatória ocorre em parte dos pacientes lúpicos e pode ser uma pista quando causas infecciosas são excluídas. Ademais, critérios neuropsiquiátricos foram restritos a *delirium*, psicose e crise convulsiva, pela maior especificidade destes em contexto autoimune, ao passo que manifestações neuropsiquiátricas inespecíficas (como cefaleia, humor depressivo) não entraram nos critérios pela baixa acurácia diagnóstica (Aringer *et al.*, 2019; Aringer; Petri, 2020).

No âmbito laboratorial, a categoria “anticorpos específicos de LES” compreende anti-DNA nativo (dupla hélice) e anti-Sm, cada um conferindo seis pontos caso presentes. A presença de qualquer anticorpo antifosfolípide (anticardiolipina, ou lúpus anticoagulante) confere dois pontos. Mantiveram-se critérios tradicionais como proteinúria  $>0,5$  g/dia (4 pontos) ou confirmação histológica de nefrite lúpica classes III/IV (10 pontos, suficiente por si só para classificar LES), artrite envolvendo  $\geq 2$  articulações (6 pontos), serosite (pleurite 5 pontos; pericardite 6 pontos), entre outros. Os estudos de validação indicaram que os critérios EULAR/ACR 2019 alcançaram elevada sensibilidade e especificidade em coortes de pacientes com LES e controles, superando conjuntos anteriores (Aringer *et al.*, 2019; Aringer; Petri, 2020).

Em amostras internacionais, obteve-se sensibilidade próxima a 96–98% e especificidade na faixa de 93–96%, dependendo do ponto de corte de pontuação adotado (padrão  $\geq 10$  pontos). Esse desempenho aprimorado advém, em parte, do peso conferido a autoanticorpos específicos e da exclusão de casos sem FAN – que frequentemente eram fonte de falso diagnóstico no passado. Por exemplo, um paciente que apresente apenas artrite, aftas orais, alopecia e serosite (quadros não raros em outras doenças) não será classificado como LES pelos critérios de 2019 se

não tiver positividade do FAN; já pelos critérios de 1997, quatro manifestações clínicas poderiam satisfazer o diagnóstico de LES mesmo com FAN negativo, levando a possíveis equívocos. A obrigatoriedade de pelo menos um critério imunológico de LES para atingir 10 pontos (dado que dificilmente somente manifestações clínicas de baixo peso somariam 10 sem contribuição laboratorial) também ajuda a distinguir casos idiopáticos daqueles associados a autoimunidade definida. Contudo, vale lembrar que critérios classificatórios, por mais refinados que sejam, não substituem o julgamento clínico e não devem ser utilizados isoladamente para diagnóstico individual, sobretudo em situações atípicas. Os próprios proponentes reforçam que, para contagem dos critérios, “o LES deve ser a causa mais provável de cada manifestação” e devem ser excluídas explicações alternativas para os achados. Essa ressalva torna-se particularmente relevante em regiões onde determinadas infecções podem causar manifestações semelhantes às do LES, exigindo cautela do clínico na aplicação da pontuação (Aringer *et al.*, 2019; Aringer; Petri, 2020).

Quadro 1 – Critérios de Classificação do Lúpus Eritematoso Sistêmico (EULAR/ACR 2019)

| Domínio / Categoria                  | Critério específico  | Pontuação   |
|--------------------------------------|--|-------------|
| Critério de entrada obrigatório      | FAN $\geq$ 1:80 em células HEp-2 ou equivalente (em qualquer momento)        | Obrigatório |
| Constitucional                       | Febre $> 38,3^{\circ}\text{C}$ sem outra causa                               | 2           |
| Hematológico                         | Leucopenia ( $< 4.000/\text{mm}^3$ )   | 3           |
|                                      | Trombocitopenia ( $< 100.000/\text{mm}^3$ )                                  | 4           |
|                                      | Anemia hemolítica  | 4           |
| Neuropsiquiátrico                    | Delírio  | 2           |
|                                      | Psicose  | 3           |
|                                      | Convulsões   | 5           |
| Mucocutâneo                          | Úlceras orais  | 2           |
|                                      | Alopecia não cicatricial   | 2           |
|                                      | Lúpus cutâneo subagudo ou discoide   | 4           |
|                                      | Lúpus cutâneo agudo (ex.: rash malar)  | 6           |
| Serosa                               | Derrame pleural ou pericárdico   | 5           |
|                                      | Pericardite aguda  | 6           |
| Musculoesquelético                   | Artrite (sinovite em $\geq 2$ articulações ou rigidez matinal $\geq 30$ min) | 6           |
| Renal                                | Proteinúria $> 0,5$ g/24h  | 4           |
|                                      | Glomerulonefrite classe II ou V (biópsia)                                    | 8           |
|                                      | Glomerulonefrite classe III ou IV (biópsia)                                  | 10          |
| Imunológico (anticorpos específicos) | Anti-dsDNA ou anti-Sm positivos  | 6           |
| Complemento                          | Baixo C3 ou baixo C4   | 3           |
|                                      | Baixo C3 e baixo C4  | 4           |
| Anticorpos antifosfolípidos          | Anticardiolipina, anti- $\beta 2$ -glicoproteína I ou anticoagulante lúpico  | 2           |

Para classificar como LES, o paciente deve ter:

- FAN  $\geq$  1:80 (critério de entrada), e
- Pontuação total  $\geq$  10 pontos, considerando apenas o critério de maior pontuação por domínio.

## 2.2 HANSENÍASE

### 2.2.1 Epidemiologia

A hanseníase atinge pessoas de ambos os sexos e de todas as faixas etárias, apresentando evolução lenta e progressiva, e quando não tratada, é passível de causar deformidades e incapacidades físicas, muitas vezes irreversíveis (Brasil, 2016).

A hanseníase acomete predominantemente indivíduos em idade produtiva, trazendo prejuízo socioeconômico importante e impactando o sistema previdenciário. Pacientes com a doença, frequentemente apresentam quadros reacionais, que podem perdurar por vários anos, necessitando de atendimento e tratamento farmacológico, e acarretando afastamento do trabalho e incapacidade de realizar atividades laborais (PCDT, 2022).

Segundo o Boletim Epidemiológico de Hanseníase do Ministério da Saúde, de 2023, em 2021, foram reportados à OMS, 140.594 casos novos da doença no mundo. Desses, 19.826 ocorreram na região das Américas e 18.318 (92,4%) foram notificados no Brasil. Do total de casos novos diagnosticados no país, 761 (4,1%) ocorreram em menores de 15 anos. Quanto ao grau de incapacidade física (GIF), 1.737 pacientes (9,5%) apresentavam deformidades visíveis (GIF 2). Diante desse cenário, o Brasil é classificado como país de alta carga para a doença, ocupando o segundo lugar na relação de países com maior número de casos no mundo, atrás apenas da Índia (Brasil, 2023).

A pandemia de Covid-19 criou dificuldades para novos diagnósticos e para o tratamento de pacientes com hanseníase, contribuindo para a subnotificação e o pior prognóstico dos casos (Mendonça *et al.*, 2022).

### 2.2.2 Manifestações clínicas

É uma doença infectocontagiosa crônica que afeta principalmente os nervos periféricos e a pele. Frequentemente a pessoa doente tem sintomas neurológicos como dor, dormência, formigamento, alteração da sensibilidade nas mãos e/ou pés, diminuição da força muscular, mesmo antes do aparecimento de lesões na pele.



Geralmente, se inicia como doença localizada na pele, que pode se tornar generalizada em indivíduos suscetíveis, podendo causar diversas disfunções sensitivas e motoras, que podem gerar incapacidades principalmente nas mãos, pés e olhos (Brasil, 2022).

Causada pelo *Mycobacterium leprae* (*M. leprae*) descoberta em 1873 por Armauer Hansen e pelo *Mycobacterium lepromatosis* (*M. lepromatosis*), identificado em 2008 por Han *et al.* O período de incubação da hanseníase pode variar de três meses a quarenta anos (Rees; Mcdougall, 1977). Estima-se que 70 a 90% da população seja resistente ao *M. leprae* devido à imunidade inata (Deps; Collin, 2022).

De 2008 até 2021 já foram publicados 21 relatos de casos de hanseníase causada pelo *M. lepromatosis*, em quatro países, Brasil, Malásia, Myanmar e Uganda. É possível haver uma maior propensão do *M. lepromatosis* em invadir o endotélio (Deps; Collin, 2021). Através do sequenciamento genético do DNA do bacilo, foram confirmados sete casos de doença causada pelo *M. lepromatosis* em pacientes de Curitiba e áreas vizinhas na região sul do país, e em outros 3 pacientes, havia infecção concomitante por *M. leprae* e *M. lepromatosis* (Han *et al.*, 2014).

A principal fonte de transmissão do *M. leprae* são pessoas com hanseníase multibacilar (MB) não tratadas. Os contatos domiciliares de pessoas afetadas pelas formas multibacilares têm risco estimado de 5 a 10 vezes maior de desenvolver hanseníase, do que a população em geral (Fine *et al.*, 1997). Os bacilos frequentemente são encontrados em secreções nasais de pacientes com hanseníase e a contaminação provavelmente ocorre através de aerossóis infecciosos, através da fala, tosse e espirros (Hatta *et al.*, 1995).

O microrganismo tem alta infectividade e baixa patogenicidade. A resposta imune do hospedeiro, frente à infecção pelo *M. leprae*, é decisiva no desenvolvimento ou não da doença, e para determinar as manifestações e formas clínicas da doença (Foss, 1999).

A doença é complexa, afetando vários órgãos e sistemas, destacando-se a predileção dos agentes etiológicos pelo sistema nervoso periférico, devido à alta afinidade pela célula de Schwann (Rambukkana *et al.*, 1998).

As lesões cutâneas da hanseníase podem ocorrer em qualquer área do corpo, ser únicas ou numerosas, com formatos, apresentação e cor variadas. Dependendo da capacidade do indivíduo de reagir à infecção pelo *M. leprae* e do tipo de resposta imune que se instala, a doença pode se desenvolver como polo tuberculoide (T), que

é a forma localizada e não contagiosa da doença ou como polo virchowiano (V), forma generalizada e contagiosa. Entre esses dois extremos, há variações clínicas e imunológicas que são as formas dimorfas (D) da hanseníase, também com potencial de transmissibilidade (Alrehaili, 2023).

A Organização Mundial da Saúde estabelece critérios simples e por meio dos quais, define um caso de hanseníase, como sendo uma pessoa que apresente uma das seguintes características (Quadro 1) (Brasil, 2016):

Quadro 2 – Sinais cardinais da hanseníase.

|    |   |
|----|---|
| 1) | Lesão(ões) cutânea(s) apresentando alterações de sensibilidade (térmica, tátil e/ou dolorosa), ou área de pele com alterações de sensibilidade, mesmo na ausência de lesões cutâneas; |
| 2) | Presença de espessamento de nervo(s) periférico(s) com perda de sensibilidade e / ou fraqueza dos músculos supridos por esse nervo;   |
| 3) | Baciloscopia positiva.  |

Fonte: Brasil (2016).

### 2.2.3 Classificação

Existem quatro classificações da doença, baseadas nos aspectos clínicos das lesões cutâneas, aspectos bacteriológicos, histológicos e imunológicos.

A Classificação de Madri, apresentada em 1953, define os grupos polares, tuberculoide (T) e virchowiano (V), e a forma interpolar denominada dimorfa (D), que englobam os quadros instáveis e intermediários. Há também uma forma indeterminada (I) compreendendo indivíduos numa fase inicial clínica da hanseníase (Kundun, 1979; Desikan, 2024).

A Classificação de Ridley-Jopling, de 1966, utilizada em pesquisas, classifica a hanseníase como uma enfermidade imunomediada com 2 formas polares: a forma tuberculoide em uma extremidade do espectro da doença e a forma virchowiana na outra. A forma tuberculoide (TT) se correlaciona imunologicamente com a imunidade mediada por células, capaz de formar granulomas e fagocitar os bacilos, enquanto a forma virchowiana (VV) se correlaciona com uma incapacidade da imunidade celular de conter a multiplicação dos bacilos. Entre estes dois polos, encontra-se o espectro clinicamente instável dimorfo (D) ou Borderline (B), subdividido em dimorfo/borderline tuberculoide (DT/BT), dimorfo/borderline-dimorfo (DD/BB), e dimorfo/borderline-virchowiano (DV/BV) (Desikan, 2024).

Desde 1981, a Organização Mundial de Saúde utiliza uma classificação operacional, para fins de tratamento e divide os pacientes em duas categorias: Paucibacilares (PB) quando o paciente apresenta de 1 a 5 lesões de pele e Multibacilares (MB) quando existem mais de 5 lesões cutâneas ou a baciloscopia é positiva (Gallo; Oliveira, 1997).

Existe ainda a classificação elaborada em 1985, pelo programa de controle da hanseníase do Nepal, com base no número de áreas corporais afetadas, sendo o corpo humano dividido em nove partes, onde os casos PB apresentam até duas áreas corporais afetadas e os casos MB apresentam três ou mais áreas acometidas (Rakel *et al.*, 1992).

#### **2.2.4 Hanseníase multibacilar: manifestações clínicas e aspectos imunológicos relevantes**

A relação entre hanseníase e autoimunidade já é reconhecida há décadas.<sup>8</sup> documentaram que pacientes com hanseníase podem desenvolver uma ampla gama de autoanticorpos, incluindo FAN e anticardiolipina, devido à ativação policlonal de linfócitos B induzida pela infecção. Este fenômeno reforça a necessidade de cautela na interpretação de exames imunológicos em populações expostas à hanseníase (Maymone *et al.*, 2020).

Pesquisadores alertam que a hanseníase, devido à sua diversidade de apresentações clínicas e imunológicas, permanece uma das principais causas de erro diagnóstico em regiões endêmicas. Eles enfatizam que, frequentemente, a hanseníase é confundida com doenças reumatológicas, como lúpus e artrite reumatoide, especialmente quando se apresenta com artrite, linfadenopatia e manifestações cutâneas. A hanseníase, nas formas multibacilares (MB), é marcada por ampla disseminação do *M. leprae* e resposta imune celular deficiente contra o patógeno. Clinicamente, pacientes com hanseníase MB (abrangendo as formas dimorfa-borderline e lepromatosa) costumam apresentar lesões cutâneas numerosas, que podem ser máculas ou placas difusas eritematosas/hipopigmentadas, frequentemente com perda de sensibilidade no local da lesão – um sinal cardinal da doença (Massone; Belachew; Schettini, 2015).

As lesões podem acometer face e orelhas, tronco e extremidades. É comum o espessamento de nervos periféricos (nervo ulnar, tibial posterior, fibular) palpáveis ao

exame, associado a sintomas neurológicos em mãos e pés). Tais achados – lesões cutâneas com hipoestesia e neuropatia periférica – geralmente permitem distinguir a hanseníase de dermatoses puramente autoimunes, sendo características de alerta ao médico experiente. Não obstante, em estágios iniciais ou em casos de difícil avaliação, essas pistas podem passar despercebidas ou ser erroneamente interpretadas, contribuindo para confusão diagnóstica (lesões lupoides anestésicas podem mimetizar placas discoides de lúpus, mas a anestesia é a pista da hanseníase) (Bhandare *et al.*, 2023; Cruz *et al.*, 2023).

Além das manifestações dermatoneurológicas crônicas, a hanseníase MB frequentemente cursa com manifestações sistêmicas inflamatórias relacionadas às reações hansênicas agudas. O eritema nodoso hansênico (também chamado reação tipo 2) é uma condição imunomediada que acomete sobretudo pacientes lepromatosos, caracterizada pelo surgimento de nódulos subcutâneos dolorosos (eritema nodoso), febre alta, linfadenopatia, artralguas ou artrite aguda e, em casos graves, fenômenos de vasculite sistêmica e glomerulonefrite por deposição de imunocomplexos. Tais pacientes podem exibir um quadro de poliartrite simétrica aguda, com calor, rubor e edema em múltiplas articulações, simulando uma artrite reumatoide ou um surto articular de LES (Lucio *et al.*, 2020; Cruz *et al.*, 2023; Bhandare *et al.*, 2023), reforçam que as manifestações neurológicas, como o espessamento de nervos e a neuropatia periférica, são características cardinais da hanseníase e fundamentais para o diagnóstico diferencial frente às doenças autoimunes. Além disso, os autores salientam que lesões cutâneas associadas à perda de sensibilidade são indicativas da doença, embora possam ser confundidas com lesões de lúpus cutâneo em estágios iniciais. Derrames articulares inflamatórios podem ocorrer e, embora a patogênese não seja totalmente compreendida, acredita-se que possa haver tanto artrite reativa por complexos imunes quanto infiltração sinovial direta pelo bacilo em alguns casos. É relatado que manifestações musculoesqueléticas estão entre as mais frequentes na hanseníase depois das lesões de pele e neuropatias, ocorrendo em até 50–75% dos pacientes em algum grau. Outras manifestações descritas nas formas reacionais incluem serosite (por exemplo, derrame pleural ou pericárdico associado à intensa inflamação sistêmica) e fenômenos de vasculite necrosante cutânea, como a fenômeno de Lúcio, que é uma vasculite trombótica difusa da pele observada em hanseníase lepromatosa não

tratada, levando a úlceras e necrose cutânea extensa (Rea; Jerskey, 2005; Lucio *et al.*, 2020; Cruz *et al.*, 2023; Bhandare *et al.*, 2023).

Curiosamente, o fenômeno de Lúcio pode lembrar vasculite livedoide ou manifestações cutâneas de síndrome antifosfolípide (SAF) ou mesmo paniculite lúpica, demandando um olhar atento para a etiologia infecciosa subjacente. No âmbito laboratorial e imunológico, a hanseníase MB promove um ambiente de ativação imune crônica, ainda que ineficaz para eliminar o patógeno. Esse estímulo persistente do sistema imune pode levar à produção de diversos autoanticorpos não específicos, fenômeno já bem documentado na literatura. Notavelmente, fator antinuclear (FAN) pode ser detectado em pacientes hanseníacos numa proporção maior que na população saudável. Estudos variam quanto à prevalência de FAN na hanseníase, reportando entre 3% até 30% de positividade, a depender dos métodos e populações avaliadas (Rea; Jerskey, 2005; Lucio *et al.*, 2020; Cruz *et al.*, 2023; Bhandare *et al.*, 2023).

No Brasil, pesquisadores encontraram FAN positivo em cerca de 10% dos pacientes com hanseníase multibacilar avaliada, usando técnica de imunofluorescência indireta em células HEp-2, valor inferior a algumas coortes internacionais que relataram até 20–31% (Teixeira-Júnior; Silva; Magalhães, 2011). Em geral, o FAN nos pacientes com hanseníase costuma apresentar titulação baixa (frequentemente 1:80 ou 1:160) e padrões monótonos como o homogêneo ou pontilhado fino, sugerindo reatividade policlonal inespecífica. O mecanismo proposto envolve reação cruzada entre antígenos do *M. leprae* e componentes nucleares do hospedeiro, além da liberação de autoantígenos secundária à destruição tecidual, levando a estimulação contínua de linfócitos B. Mimetismo molecular (*Molecular mimicry*) também foi aventado, com estudos demonstrando semelhanças entre epitopos de anticorpos de hanseníase e do LES (incluindo idiotipos compartilhados) que poderiam explicar a geração de autoimunidade no contexto infeccioso (Ribeiro; Teixeira; Silva, 2015; Cruz *et al.*, 2023). Além do FAN, outros autoanticorpos clássicos de doenças reumáticas podem aparecer na hanseníase, embora geralmente em baixa frequência ou títulos baixos.

Fatores reumatoides (IgM anti-Fc IgG) são descritos em alguns pacientes, assim como anticorpos anticardiolipina e anticorpos anti- $\beta$ 2-glicoproteína I, componentes da SAF, detectaram anticorpos antifosfolipídicos em 20% dos casos de hanseníase MB (Teixeira-Júnior; Silva; Magalhães, 2011), valor significativo que

coincide com relatos de que pacientes com hanseníase podem apresentar testes séricos falso-positivos para sífilis (VDRL) e outros fosfolípides, fenômeno reconhecido há décadas. Embora esses anticorpos em geral não configurem uma SAF clínica, sua presença pode levar a confusão diagnóstica com LES (no qual anticorpos antifosfolípides integram critérios imunológicos) e também tem sido associada a manifestações da própria hanseníase – por exemplo, há hipótese de que títulos elevados de anticardiolipina possam contribuir para a patogênese do fenômeno de Lúcio, ao promover eventos trombóticos em vasos cutâneos (Rea; Jerskey, 2005; Cruz *et al.*, 2023). Outrossim, anticorpos anticitoplasma de neutrófilos (ANCA) foram documentados em percentuais modestos de pacientes hansenícos, e até fator antipeptídeo cíclico citrulinado (anti-CCP, típico de artrite reumatoide) pode resultar positivo em casos isolados (porém, sem artrite erosiva progressiva associada, geralmente) – reforçando a natureza “grande imitadora” da hanseníase em termos sorológicos. Por outro lado, é importante salientar que autoanticorpos altamente específicos do LES raramente são encontrados na hanseníase isolada. Anticorpos como anti-DNA nativo de dupla hélice (anti-dsDNA), anti-Sm e anti-proteína P ribossomal praticamente não ocorrem em pacientes apenas com hanseníase (sem LES concomitante) ou aparecem em níveis desprezíveis (Teixeira-Júnior; Silva; Magalhães, 2011; Ribeiro; Teixeira; Silva, 2015).

No estudo conduzido pelos pesquisadores, observou-se que nenhum dos 100 pacientes com hanseníase multibacilar (MB) apresentou positividade para os autoanticorpos anti-DNA ou anti-Sm. Esse achado reforça a elevada especificidade desses marcadores sorológicos para o diagnóstico do LES verdadeiro, conforme apontado por outras investigações na literatura. A ausência desses autoanticorpos em pacientes com hanseníase sugere que sua presença pode ser um critério diferencial relevante entre as duas condições, especialmente em contextos clínicos de sobreposição sintomática (Teixeira-Júnior; Silva; Magalhães, 2011). Assim, a distinção sorológica entre LES e hanseníase apoia-se sobretudo na presença desses autoanticorpos específicos: um paciente com quadro clínico duvidoso que tenha anti-dsDNA ou anti-Sm positivo é muito mais provável de ser portador de LES, enquanto a ausência desses (e positividade apenas de anticorpos pouco específicos, como FAN ou antiphosfolípide isolado) deve acender o alerta para possíveis causas infecciosas ou outras. Do ponto de vista imunopatológico, a hanseníase multibacilar promove um estado de inflamação crônica com produção policlonal de anticorpos, podendo simular

laboratorialmente um distúrbio autoimune. Adicionalmente, a coinfeção hanseníase-LES é possível e apresenta desafios: pacientes com LES, pelo próprio uso de corticosteroides e imunossupressores, têm risco aumentado de adquirir infecções, incluindo *M. leprae*, e essa infecção por sua vez pode desencadear exacerbações do LES (flares) através de ativação imune inespecífica. Foram descritos casos de pacientes lúpicos estáveis que, ao desenvolverem hanseníase, apresentaram reativação do LES com artrite, anemia hemolítica, lesões cutâneas e nefrite lúpica temporariamente concomitantes ao diagnóstico da infecção (Ribeiro; Teixeira; Silva, 2015; Cruz *et al.*, 2023). Tais observações reforçam a complexa interação entre as duas doenças – não apenas a hanseníase imita o LES, mas pode também precipitar manifestações dele – possivelmente via mimetismo molecular ou choque de antígenos que estimulam linfócitos autorreativos.

#### **2.2.5 Similaridades e diferenças entre LES e hanseníase: desafios no diagnóstico diferencial**

Diante das características expostas, fica evidente que LES e hanseníase compartilham uma zona de interseção em seu espectro de manifestações, embora sejam doenças de natureza completamente distinta (uma autoimune, outra infecciosa). Essa sobreposição manifesta-se tanto no plano clínico quanto no laboratorial, criando armadilhas diagnósticas em cenários onde as duas condições são prevalentes. No âmbito clínico, as similaridades incluem principalmente: Lesões cutâneas: O LES pode apresentar erupções cutâneas variadas – desde o rash malar agudo (eritema em "asa de borboleta" no rosto) até lesões discoides crônicas com atrofia e descamação. A hanseníase, por sua vez, também causa máculas ou placas eritemato-hipocrômicas na face e demais partes do corpo, algumas vezes confundíveis com lesões discoides ou com lúpus cutâneo subagudo. Em ambos os casos podem surgir lesões em áreas fotoexpostas; de fato, cerca de 29% dos pacientes de hanseníase MB no estudo de Teixeira relataram fotossensibilidade (agravamento das lesões com a exposição solar (Teixeira-Júnior; Silva; Magalhães, 2011), sintoma clássico do LES. Entretanto, um exame minucioso pode distinguir as condições: lesões de hanseníase costumam ter limites menos nítidos, alteração de sensibilidade ao toque e podem ulcerar ou infiltrar de forma difusa (especialmente na forma lepromatosa), ao passo que lesões lúpicas geralmente são mais bem

delimitadas, não apresentam anestesia e frequentemente poupam o dorso nasal (no caso do *rash* malar, as lesões acometem as eminências malares mas tipicamente poupam sulco nasolabial, enquanto na hanseníase não há esse padrão específico). Adicionalmente, lesões discoides de lúpus tendem a evoluir com cicatriz e destruição de anexos (pilosidade), ao contrário das lesões hansênicas que podem deixar áreas hipopigmentadas mas não cicatrizes atróficas exceto se houve dano por infecção secundária. Comprometimento articular: Aproximadamente 90% dos pacientes com LES experimentam artralgias ou artrite ao longo da doença, geralmente uma poliartrite não deformante de pequenas e médias articulações, migratória e associada a rigidez matinal leve. A hanseníase, especialmente durante reações agudas, também pode provocar artrite simétrica em mãos, punhos, cotovelos, joelhos e tornozelos, às vezes com quadro inflamatório exuberante que simula artrite reumatoide ou artrite lúpica (Cruz *et al.*, 2023).

Clinicamente, pode ser difícil diferenciar a artrite hansênica reacional da artrite do LES apenas pelo padrão articular, embora a presença de nódulos subcutâneos dolorosos (eritema nodoso) e sinais de neuropatia periférica associada favoreçam hanseníase. Uma distinção histórica é que a artrite do LES é reversível e não erosiva (artropatia de Jaccoud em casos crônicos, com deformidades redutíveis), ao passo que na hanseníase podem ocorrer deformidades fixas porém estas usualmente resultam de dano neural crônico (mãos em garra, reabsorção óssea de falanges por hanseníase avançada) e não de erosões articulares autoimunes. Manifestações sistêmicas: Ambas as doenças podem cursar com febre, emagrecimento, linfadenopatia generalizada, hepatoesplenomegalia discreta e mal-estar, levando a investigação de doenças infecciosas ou neoplásicas. No LES, a febre costuma ser de baixo grau relacionada à atividade inflamatória; na hanseníase reacional, a febre pode ser alta durante episódios de reação tipo 2. Derrames pleurais ou pericárdicos leves podem ocorrer em ambos: no LES, devido a serosite autoimune; na hanseníase, em contextos reacionais graves com vasculite. A anemia é outra característica compartilhada – no LES frequentemente anemia hemolítica autoimune ou anemia crônica de doença, e na hanseníase também anemia de doença crônica ou hemólise induzida por fármacos (por exemplo, dapsona pode causar anemia hemolítica em indivíduos com deficiência de G6PD) (Ribeiro; Teixeira; Silva, 2015).

Pesquisadores relataram casos em que pacientes com lúpus eritematoso sistêmico (LES) desenvolveram hanseníase, e essa associação foi seguida pelo



surgimento de anemia hemolítica autoimune concomitante. Esses relatos indicam que a infecção pelo *Mycobacterium leprae* pode atuar como gatilho para a ativação de respostas autoimunes, contribuindo para o aparecimento de manifestações clássicas do LES, como o teste de Coombs direto positivo e uma queda acentuada dos níveis de hemoglobina. Esses achados reforçam a complexa interação entre infecção e autoimunidade em contextos de doenças sobrepostas (Ribeiro; Teixeira; Silva, 2015).

Embora não seja comum a hanseníase causar nefrite diretamente, há relatos de glomerulonefrite em contexto de reação hansênica tipo 2 severa, presumivelmente mediada por imunocomplexos.<sup>13</sup> Isso pode gerar hematúria, proteinúria nefrótica e insuficiência renal aguda, condições que no LES seriam atribuídas a nefrite lúpica. A biópsia renal nestes cenários clarifica: na nefrite lúpica encontram-se depósitos imunocomplexos com padrão “full house” (IgG, IgA, IgM, C3, C1q) e lesões proliferativas endocapilares ou extracapilares, enquanto na hanseníase reacional espera-se depósitos mais limitados e sem a ampla gama de autoanticorpos associados. De toda forma, diante de proteinúria significativa em paciente com hanseníase, impõe-se diferenciar se é lesão por hanseníase ou se coexistiria LES. No âmbito laboratorial, as semelhanças enganosas já foram delineadas: pacientes com hanseníase podem apresentar FAN positivo, reagentes para anticorpos antiphospholípides e até VDRL falso-positivo, mimetizando o perfil sorológico do LES incompleto. Do mesmo modo, linfopenia e leucopenia leves podem surgir na hanseníase (devido à ativação imune crônica ou efeitos medicamentosos), espelhando citopenias imunomediadas do LES (Teixeira-Júnior; Silva; Magalhães, 2023).

A linfopenia foi observada em 19% dos pacientes no estudo brasileiro já citado, configurando um dos critérios classificatórios frequentes compartilhados. Marcadores inflamatórios elevados (VHS, PCR) são inespecíficos e se elevam em ambos contextos durante atividade inflamatória. Apesar dessas similaridades, existem diferenças-chave que auxiliam a distinção, muitas das quais já mencionadas: a demonstração do bacilo *M. leprae* em esfregaço dérmico ou biópsia de lesão é definidora para hanseníase, enquanto autoanticorpos altamente específicos (anti-dsDNA, anti-Sm) ou achados como células LE na medula apontam para LES. A idade e sexo do paciente também ajudam – LES acomete preferencialmente mulheres jovens em idade reprodutiva, ao passo que hanseníase pode afetar ambos os sexos

com distribuição um pouco maior em homens e usualmente aparece em qualquer idade adulta (sendo rara em crianças pequenas).

A história de contatos ou moradia em área endêmica de hanseníase, o exame dermatoneurológico detalhado e testes simples como a pesquisa de sensibilidade térmica/tátil nas lesões cutâneas são passos essenciais que muitas vezes conduzem ao diagnóstico correto de hanseníase e previnem um rótulo indevido de doença autoimune. No entanto, em cenários em que o índice de suspeição não é alto, a hanseníase pode sim passar despercebida e o paciente acabar inicialmente classificado e tratado como LES com base em manifestações semelhantes.

Numa publicação de caso latino-americana, relata-se uma paciente que preenchia critérios para LES (*rash* malar, úlceras orais indolores, fotossensibilidade, artrite e FAN positivo), recebendo esse diagnóstico, mas posteriormente teve o diagnóstico revisto para hanseníase multibacilar ao evidenciar bacilos em biópsia de lesão cutânea (Horta-Baas *et al.*, 2015). Esse exemplo ilustra que mesmo reumatologistas experientes podem ser desafiados por apresentações clínicas que se encaixam nos critérios do LES, mas cuja etiologia real é infecciosa. Daí a importância de sempre considerar diagnósticos diferenciais, especialmente infecções endêmicas, antes de concluir que um paciente “preenche critérios de LES” – afinal, preencher critérios não equivale a ter a doença, se tais critérios forem satisfeitos por outra condição (Teixeira-Júnior; Silva; Magalhães, 2023). Conforme enfatizado por pesquisadores, a falta de um alto índice de suspeita para hanseníase em áreas endêmicas pode levar a erro diagnóstico significativo (Cruz *et al.*, 2023).



### 3 OBJETIVOS

#### 3.1 OBJETIVO GERAL

- ❖ Avaliar a especificidade dos critérios de classificação de LES propostos pelo EULAR/ACR em 2019 entre paciente com Hanseníase multibacilar.

#### 3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- ❖ Estabelecer a prevalência de cada um dos critérios de classificação de LES propostos pelo EULAR/ACR em 2019, em pacientes com diagnóstico de Hanseníase multibacilar.
- ❖ Avaliar o número de critérios de classificação para LES em pacientes com diagnóstico de Hanseníase multibacilar;
- ❖ Detectar o número de diagnósticos falso-positivos para LES, através dos critérios de classificação propostos pelo EULAR/ACR em 2019, entre pacientes com diagnóstico de Hanseníase multibacilar, determinando a especificidade;
- ❖ Comparar o número de diagnósticos falso-positivos e a especificidade entre os critérios ACR 1997 e os atuais (EULAR/ACR 2019).



## 4 MÉTODOS

### 4.1 DESENHO DO ESTUDO

Foi realizado um estudo de prevalência, onde foram aplicados os critérios de classificação EULAR/ACR 2019 para Lúpus Eritematoso Sistêmico (Aringer *et al.*, 2019) a um banco de dados que contém informações de pacientes com diagnóstico recente (até seis meses) de hanseníase multibacilar, além de calculada a especificidade e o número de falso-positivos dos critérios nesse grupo de doentes. Este banco de dados foi construído pelo próprio autor da presente pesquisa e analisado de fevereiro a junho de 2025.

### 4.2 INFORMAÇÕES DO BANCO DE DADOS

O local de estudo foi a Clínica Dermatológica da Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), Recife, Brasil, que é considerado centro de referência para diagnóstico e tratamento de hanseníase. Foi definida como população alvo do banco de dados, os indivíduos com hanseníase, que deram entrada no ambulatório de hanseníase da Clínica Dermatológica da UFPE durante o período da coleta de dados (maio a dezembro de 2005), que preencheram os critérios de inclusão. A amostra foi não-probabilística, não-aleatória, de conveniência por ter sido obtida em centro de referência para diagnóstico e tratamento da hanseníase, doença escolhida como tema do presente trabalho. O tamanho da amostra foi calculado utilizando-se o programa Epi-Info versão 6.04d, admitindo-se nível de significância de 0,05, poder de prova de 80% e prevalência de falso-positivos de 10% (DANDA, 2001), obtendo-se um total de 100 pacientes. Calculou-se associação entre critérios diagnósticos utilizando-se o teste de qui-quadrado. Foram considerados sujeitos da pesquisa os pacientes que obedeceram aos critérios de inclusão e de exclusão. Os critérios de inclusão foram: Pacientes com diagnóstico recente (até 6 meses) de Hanseníase multibacilar, baseado com o índice baciloscópico maior que zero, que aceitaram participar do

estudo assinando o termo de consentimento livre e esclarecido (APÊNDICE C). Para a inclusão na pesquisa, todos os pacientes foram examinados pelo pesquisador. Os critérios de exclusão foram: pacientes com diagnóstico prévio de doença autoimune; com diagnóstico prévio de hanseníase; com diagnóstico atual de hanseníase, porém com tratamento iniciado há mais de 6 meses, período após o qual se iniciam com maior frequência os estados reacionais secundários ao tratamento; em gravidez e puerpério; com idade menor que 18 e maior que 60 anos. Todos os pacientes que deram entrada no ambulatório de dermatologia da UFPE fizeram baciloscopia em laboratório do próprio setor, onde foram submetidos à coleta de transudato, obtido por punção periférica, nos dois lóbulos auriculares, cotovelos e lesões suspeitas, sobre lâmina de vidro de 26 mm x 76 mm, após ter sido feita a identificação do paciente por seu número de registro, na parte fosca da lâmina. O material foi fixado pelo calor, em chama direta, procedendo-se a seguir a coloração pelo método de *Ziehl-Nielsen*. Seguiu-se a observação de no mínimo 50 campos, em microscópio óptico, de campo claro, com aumento de 400 vezes. Os pacientes com baciloscopia positiva foram incluídos na pesquisa. Os seguintes testes laboratoriais foram realizados: Hemograma (método automatizado – ADVIA 120 Bayer); Sumário de Urina (Fitas Multistix – Bayer); FAN, realizado por imunofluorescência indireta, tendo como substrato as células do tipo Hep-2, conforme Consenso Brasileiro sobre o FAN (Hemagem); Anti-DNA dupla hélice realizado por imunofluorescência indireta com substrato *Chritidia lucilae*, conforme 2º. Consenso Brasileiro sobre o FAN (Hemagem); Anti-Sm – realizado por enzimaímunoensaio (ELISA) (Hemagem); Anticorpos Anticardiolipina IgM e IgG pesquisado por enzimaímunoensaio (ELISA) (Hemagem); Ensaio para detecção do Anticoagulante lúpico trifásico – STA COMPACT (STAGO).

Aos pacientes com hanseníase que foram referenciados ao serviço anteriormente citado, ou aos que chegaram por demanda espontânea, foi realizada baciloscopia para diferenciar os paucibacilares e os multibacilares, quando esses últimos foram incluídos. Foi então aplicado questionário que continha perguntas sobre a presença atual ou prévia de cada um dos critérios clínicos para o diagnóstico de LES (APÊNDICE C). Além disso, sangue foi colhido por punção venosa periférica pelo próprio pesquisador, utilizando-se o sistema Vacutainer, com retirada de 15ml, sendo 5ml para cada tudo (EDTA, citrato e seco) para realização dos testes laboratoriais. Para a análise da urina, foi entregue recipiente específico, orientado coleta adequada, e recolhido material no dia seguinte. Os pacientes que concordaram, assinaram o

termo de consentimento livre e esclarecido, pautado nos princípios éticos e de sigilo da identidade (APÊNDICE C).

#### 4.3 VARIÁVEIS ANALISADAS DO BANCO DE DADOS

Do banco de dados, para o presente estudo, foram analisadas as seguintes variáveis:

- Presença ou ausência do FAN
- Presença ou ausência de Febre ou sintomas constitucionais;
- Presença ou ausência de anemia ou leucopenia, obtidos pelos dados do hemograma;
- Presença ou ausência de Úlceras Orais
- Presença ou ausência de Rash malar
- Presença ou ausência de lesões cutâneas discoides
- Presença ou ausência de serosites (pleurite ou pericardite)
- Presença ou ausência de artrites
- Presença ou ausência de comprometimento renais, obtidas pelas características do Sumário de Urina
- Presença ou ausência de Anticorpos Antifosfolípides
- Presença ou ausência dos autoanticorpos anti-SM e anti-DNAs

#### 4.4 DADOS ANALÍTICOS

As informações dos pacientes do banco de dados foram utilizadas para a avaliação da prevalência, de especificidade e dos números de falsos-positivos dos critérios de classificação EULAR/ACR 2019 para Lúpus eritematoso Sistêmico

Os dados foram organizados em banco de dados pelo uso do programa EPI-INFO versão 6.04d. Para análise estatística, empregou-se o programa *Statistical Program for Social Sciences (SPSS)*, versão 13.0.

Na descrição das características amostrais, empregaram-se: distribuição de frequências absolutas e relativas, assim como os parâmetros estatísticos descritivos de média e desvio-padrão.

#### 4.5 ASPECTOS ÉTICOS

Em obediência aos requisitos da Resolução CNS 196/96 e da Declaração de Helsinque de 2002, o projeto de pesquisa foi encaminhado ao Comitê de Ética em Pesquisa do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco, tendo sido aprovado sem exigências (ANEXO A).



## 5 RESULTADOS

Foram incluídos 100 pacientes com diagnóstico de hanseníase multibacilar da unidade de dermatologia do Hospital das Clínicas da UFPE, no período de maio a dezembro de 2005. Identificou-se predominância do sexo feminino sobre o masculino (54% para 46%, respectivamente). As idades dos pacientes variaram de 18 a 56 anos, com média de  $32,48 \pm 9,79$  anos. O tempo de início do tratamento variou de 7 dias a 6 meses, com média de  $3,18 \pm 1,91$  meses (Tabela 1).

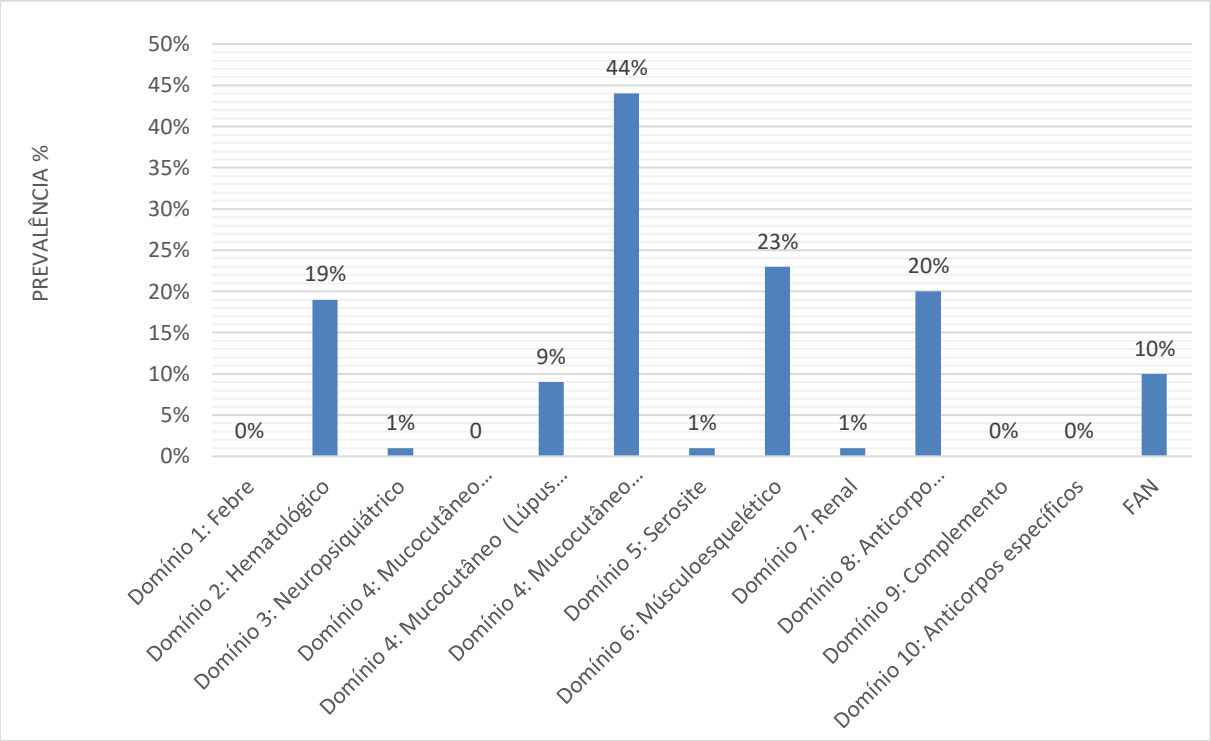
Tabela 1 – Caracterização dos 100 pacientes com hanseníase multibacilar – Ambulatório de dermatologia da UFPE – maio/dezembro 2005

| Características da amostra  | n  | %  |
|-----------------------------|----|----|
| Sexo                        |    |    |
| Feminino                    | 54 | 54 |
| Masculino                   | 46 | 46 |
| Faixa etária (anos)         |    |    |
| 18 - 30                     | 40 | 40 |
| 31 - 40                     | 34 | 34 |
| 41 - 50                     | 16 | 16 |
| 51 - 60                     | 10 | 10 |
| Tempo de tratamento (meses) |    |    |
| 0-2                         | 39 | 39 |
| 3-4                         | 34 | 34 |
| 5-6                         | 27 | 27 |

FONTE: o Autor (2025)



Figura 1 – Distribuição dos critérios de classificação de LES (EULAR/ACR) em 100 pacientes com hanseníase multibacilar

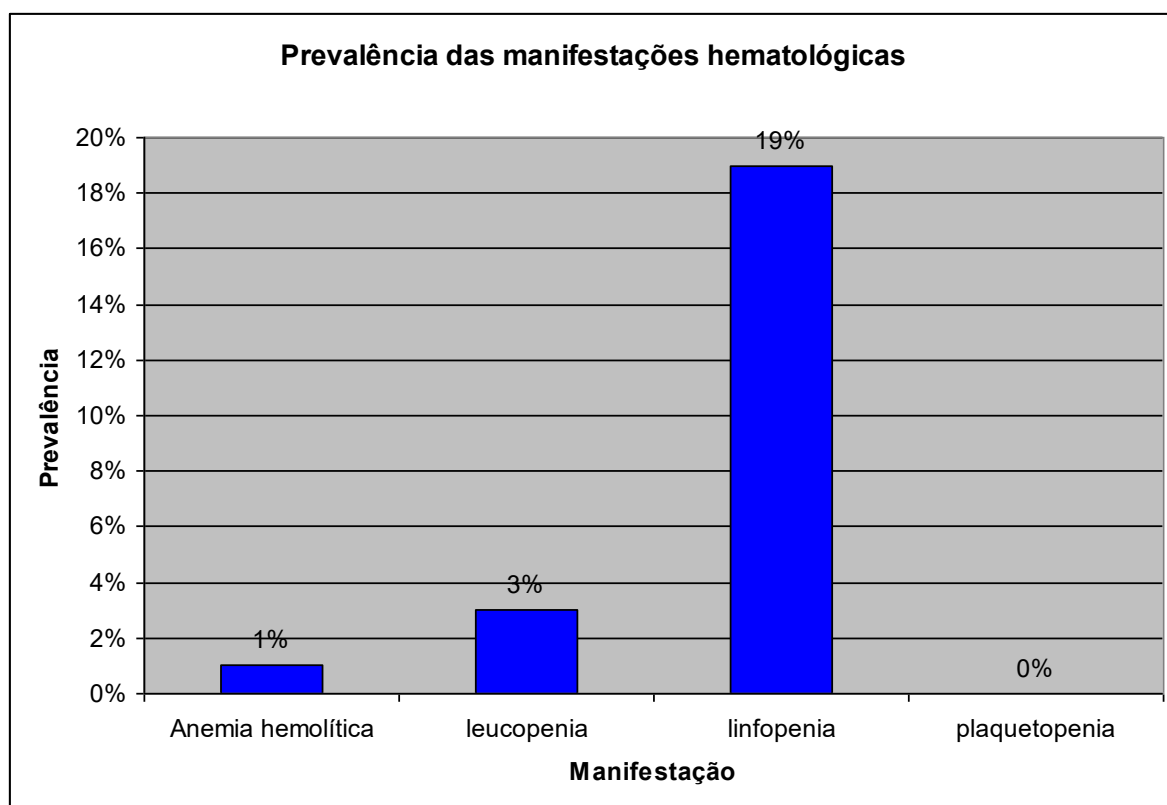


FONTE: o Autor (2025)

|   |     |
|---|-----|
| Domínio 1: Febre                                    | 0%  |
| Domínio 2: Hematológico                             | 19% |
| Domínio 3: Neuropsiquiátrico                        | 1%  |
| Domínio 4: Mucocutâneo (Úlceras orais)              | 0   |
| Domínio 4: Mucocutâneo (Lesão Discoide)             | 9%  |
| Domínio 4: Mucocutâneo (Lesões agudas - rash malar) | 44% |
| Domínio 5: Serosite                                 | 1%  |
| Domínio 6: Músculoesquelético                       | 23% |
| Domínio 7: Renal                                    | 1%  |
| Domínio 8: Anticorpo antifosfolípide                | 20% |
| Domínio 9: Complemento                              | 0%  |
| Domínio 10: Anticorpos específicos                  | 0%  |
| FAN   | 10% |

As manifestações hematológicas, enfatizando a linfopenia estiveram entre os critérios diagnósticos mais encontrados no estudo (Gráfico 2).

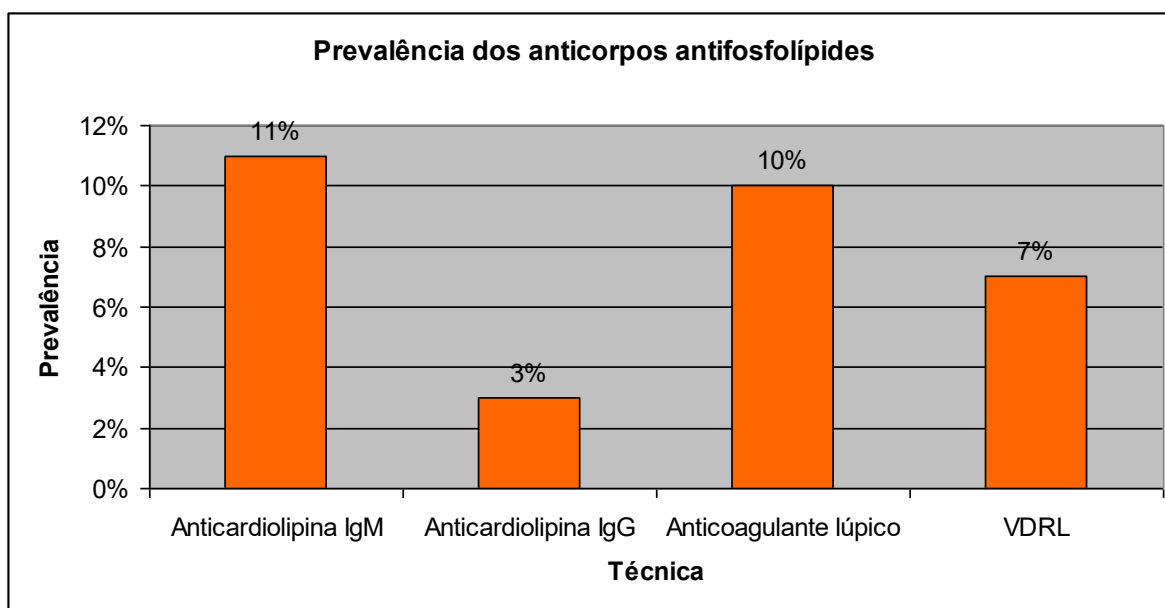
Figura 2 – Distribuição das manifestações hematológicas consideradas entre os pacientes com hanseníase multibacilar – Hospital das Clínicas da UFPE – maio/dezembro 2005



FONTE: o Autor (2025)


Os anticorpos antifosfolípides foram detectados em 20% dos doentes estudados. A distribuição do teste laboratorial que identificou a presença de tais anticorpos está exposto no gráfico 3.

Figura 3 – Distribuição dos testes laboratoriais que detectaram a presença de anticorpos antifosfolípides entre 100 pacientes com hanseníase multibacilar – Hospital das Clínicas da UFPE – maio/dezembro 2005



### Dez pacientes apresentavam o critério de entrada (FAN positivo)

|             |                               |          |
|-------------|-------------------------------|----------|
| Paciente 1  | não preencheu critério        |          |
| Paciente 2  | Preencheu critério– 12 pontos |          |
|             | Artrite                       | 6 pontos |
|             | Rash malar                    | 6 pontos |
| Paciente 3  | Preencheu critério– 12 pontos |          |
|             | Artrite                       | 6 pontos |
|             | Rash malar                    | 6 pontos |
| Paciente 4  | Preencheu critério– 12 pontos |          |
|             | Artrite                       | 6 pontos |
|             | Rash malar                    | 6 pontos |
| Paciente 5  | Preencheu critério– 12 pontos |          |
|             | Artrite                       | 6 pontos |
|             | Rash malar                    | 6 pontos |
| Paciente 6  | Preencheu critério– 11 pontos |          |
|             | Artrite                       | 6 pontos |
|             | Leucopenia                    | 3 pontos |
|             | Anticardiolipina              | 2 pontos |
| Paciente 7  | Não preencheu critério        |          |
|             | Rash malar                    | 6 pontos |
| Paciente 8  | Preencheu critério 14 pontos  |          |
|             | Artrite                       | 6 pontos |
|             | Rash malar                    | 6 pontos |
|             | Anticoagulante lúpico         | 2 pontos |
| Paciente 9  | Preencheu critério– 11 pontos |          |
|             | Artrite                       | 6 pontos |
|             | Leucopenia                    | 3 pontos |
|             | Anticardiolipina              | 2 pontos |
| Paciente 10 | Preencheu critério– 17 pontos |          |
|             | Rash malar                    | 6 pontos |
|             | Artrite                       | 6 pontos |
|             | Leucopenia                    | 3 pontos |
|             | Anticardiolipina              | 2 pontos |



Dos 10 paciente com FAN positivo, oito deles preenchem os critérios para LES, sendo a especificidade dos critérios de 92% nesta população, com 8% de falsos positivos.

Em comparação aos critérios anteriores (ACR 1997), que apresentou especificidade de 84%, os atuais (EULAR/ACR 2019) apresentam melhor precisão na classificação do LES (especificidade 92%).



## 6 DISCUSSÃO

Os resultados obtidos neste estudo demonstram que pacientes com hanseníase multibacilar podem mimetizar critérios clínicos e laboratoriais do lúpus eritematoso sistêmico (LES), gerando diagnósticos incorretos ou classificações equivocadas da doença autoimune. Este achado reforça a importância de avaliar cuidadosamente os critérios classificatórios do LES em populações endêmicas para hanseníase, sobretudo em países como o Brasil, onde ambas as condições coexistem com alta prevalência (RAMOS-E-SILVA; REBELLO, 2001; PENNA et al., 2022).

Na presente análise, a aplicação dos critérios de classificação anteriores para LES, como os critérios de 1997 do ACR e os critérios de 2012 do SLICC, resultou em um número considerável de falsos positivos entre pacientes com hanseníase multibacilar. Este resultado está de acordo com estudos prévios que apontam a sobreposição clínica e laboratorial entre essas doenças, especialmente em relação a manifestações cutâneas, articulares e à presença de autoanticorpos inespecíficos, como o FAN (fator antinuclear) em títulos baixos (Ribeiro *et al.*, 2015).

A aplicação dos critérios mais recentes, estabelecidos em 2019 pelo EULAR/ACR, mostrou uma redução significativa no número de falsos positivos, evidenciando maior especificidade quando comparados aos critérios anteriores (Aringer et al., 2019; Johnson *et al.*, 2021). Essa melhoria pode estar relacionada à introdução da obrigatoriedade de positividade do FAN como critério de entrada, bem como ao sistema de pontuação ponderada, que confere maior valor a manifestações mais específicas da doença (Aringer *et al.*, 2019). No entanto, o número de falsos positivos ainda permaneceu levemente acima do esperado, o que sugere que, mesmo com avanços, a aplicação desses critérios em pacientes com doenças infecciosas crônicas, como a hanseníase, ainda exige cautela (França *et al.*, 2020).

É relevante destacar que muitos dos pacientes com hanseníase que preencheram critérios para LES apresentavam manifestações sistêmicas inflamatórias inespecíficas — como artralgia, lesões cutâneas, linfadenopatia e alterações hematológicas — que contribuíram para a pontuação cumulativa nos

critérios classificatórios, especialmente nos critérios de 2012 (Ribeiro *et al.*, 2015; Petri *et al.*, 2012). A hanseníase, enquanto doença infecciosa crônica e multissistêmica, pode ativar o sistema imune e gerar positividade de autoanticorpos, mimetizando quadros autoimunes — fenômeno conhecido como autoimunidade infecciosa (Shoenfeld; Agmon-Levin, 2011).

Esses achados reforçam a hipótese de que a hanseníase multibacilar deve ser considerada um importante fator de confusão diagnóstica nos critérios classificatórios de LES, especialmente em áreas endêmicas (Ramos-Silva; Rebello, 2001; Ribeiro *et al.*, 2015). Embora os critérios EULAR/ACR 2019 representem um avanço significativo em termos de acurácia e aplicabilidade, o risco de classificações incorretas permanece presente, o que justifica a necessidade de validações adicionais desses critérios em populações específicas, como pacientes com doenças infecciosas crônicas (Damoiseaux, 2021).

O presente estudo analisou o desafio diagnóstico envolvendo LES e hanseníase multibacilar, com foco na aplicação dos critérios classificatórios EULAR/ACR 2019 do LES em pacientes portadores da infecção. Verificou-se que, embora os critérios de 2019 representem um aprimoramento em especificidade em relação aos modelos anteriores, persistem limitações importantes quando transpostos para cenários de doenças infecciosas endêmicas. Em particular, evidenciou-se que manifestações clínicas e laboratoriais da hanseníase — tais como lesões cutâneas eritematosas, artrite, fotossensibilidade, linfopenia e presença de alguns autoanticorpos (FAN, anticardiolipina) — podem simular um quadro lúpico e até mesmo preencher os critérios classificatórios do LES. Estudos mostraram prevalências altas desses critérios em hanseníase (e.g. 44% com *rash* malar, 23% artrite, 20% aPL, etc.), resultando em falsos positivos de classificação caso não haja atenção para o contexto (Teixeira-Júnior; Silva; Magalhães, 2011). Os critérios EULAR/ACR 2019<sup>1</sup> introduziram salvaguardas como a necessidade de FAN positivo e o uso de pontos ponderados que privilegiam achados altamente específicos do LES (anti-dsDNA, anti-Sm, nefrite), o que teoricamente reduz o risco de pacientes com hanseníase serem classificados indevidamente.

De fato, a maioria dos pacientes hansênicos não possuirá anticorpos anti-DNA ou Sm, e muitos serão FAN negativos — fatores que impediriam a classificação segundo as novas regras. No entanto, permanece uma zona cinzenta de pacientes com hanseníase que apresentam FAN positivo (geralmente em baixos títulos) e

múltiplas manifestações inespecíficas somadas, os quais ainda alcançariam a pontuação necessária para LES se os critérios forem aplicados sem uma análise crítica. Assim, nenhum sistema de critérios substitui a necessidade de um diagnóstico diferencial bem conduzido.

Considerando as sobreposições clínicas e laboratoriais previamente detalhadas entre lúpus eritematoso sistêmico (LES) e hanseníase, torna-se fundamental avaliar como essas semelhanças impactam na aplicabilidade dos critérios EULAR/ACR 2019. A exigência do FAN positivo como critério de entrada representa uma barreira inicial relevante, capaz de excluir muitos pacientes hansenícos da classificação equivocada como LES. No entanto, uma proporção não negligenciável de pacientes com hanseníase multibacilar pode apresentar FAN positivo e, quando associado a manifestações como artrite, lesões cutâneas e linfopenia, ultrapassar o limiar de pontuação exigido.

Apesar da inclusão de anticorpos específicos, como anti-DNA e anti-Sm, que conferem maior peso diagnóstico ao LES, pacientes com hanseníase que não possuem esses marcadores ainda podem, inadvertidamente, atender aos critérios a partir da soma de manifestações clínicas inespecíficas. É crucial ressaltar que os critérios recomendam que cada item seja contabilizado apenas se atribuído ao LES como causa mais provável, o que exige do médico profundo conhecimento epidemiológico e capacidade crítica para diferenciar infecções endêmicas de doenças autoimunes. Portanto, embora os critérios EULAR/ACR 2019 representem um avanço, eles não são infalíveis em contextos onde a hanseníase é prevalente. A integração criteriosa de dados clínicos, laboratoriais e epidemiológicos permanece indispensável para evitar erros diagnósticos e terapêuticos.

Além disso, este estudo chama atenção para a necessidade de refinar os critérios classificatórios atuais, com maior inclusão de critérios de exclusão para doenças infecciosas mimetizadoras, ou ainda com o desenvolvimento de algoritmos auxiliares que considerem o contexto epidemiológico e clínico regional (Aringer; Petri, 2020).

Futuros estudos deverão focar em validações regionais dos critérios de LES (incluindo potencial ajuste de pontos de corte ou inclusão de marcadores diferenciais), investigação de biomarcadores que distingam inflamação autoimune de infecciosa (por exemplo, padrões de citocinas, perfil de autoanticorpos específicos vs.



policlonais) e estratégias educacionais para difusão do conhecimento sobre diagnóstico diferencial.

Do ponto de vista assistencial, é recomendável um manejo multidisciplinar: reumatologistas, dermatologistas, infectologistas e neurologistas colaborando para avaliar casos complexos e evitar erros. Também seria proveitoso elaborar protocolos clínicos em serviços de referência, nos quais todo paciente suspeito de LES passe por um “*checklist*” de exclusão de hanseníase (anamnese epidemiológica, exame dermatológico, teste de sensibilidade, eventualmente baciloscopia ou PCR para *M. leprae* em lesões suspeitas) antes de iniciar terapia imunossupressora pesada, pelo menos em regiões onde a hanseníase é conhecida por ocorrer.



## 7 CONCLUSÃO

Em conclusão, a aplicação dos critérios EULAR/2019 do LES em pacientes com hanseníase multibacilar requer prudência e visão crítica.

Os critérios são ferramentas valiosas, mas não infalíveis no contexto de um “mimetizador” infeccioso. A conscientização sobre as peculiaridades da hanseníase e a integração entre programas de controle de hanseníase e unidades de reumatologia podem melhorar o reconhecimento de casos atípicos. Assim, poderemos alcançar diagnósticos mais precisos, instituir o tratamento correto de forma mais rápida – seja ele imunossupressor para LES genuíno ou antibiótico-poliquimioterapia para hanseníase – e, em última instância, melhorar o prognóstico e a qualidade de vida dos pacientes afetados por essas doenças.



## 8 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Como principais achados deste estudo, destacam-se: (1) A hanseníase multibacilar deve sempre ser lembrada como diagnóstico diferencial em pacientes que preencham critérios de LES em países onde a infecção é prevalente, especialmente na presença de sinais “diferenciadores” como neuropatia periférica ou lesões cutâneas anestésicas. (2) A aplicação dos critérios de LES em populações com hanseníase tem especificidade menor do que a reportada em populações gerais – sugerindo que a performance excelente ( $\geq 95\%$  especificidade) dos critérios EULAR 2019 pode não se reproduzir integralmente em ambientes endêmicos, embora provavelmente seja melhor do que com critérios antigos (84% de especificidade no estudo de 2011 com critérios ACR) (Teixeira-Júnior; Silva; Magalhães, 2011; Aringer *et al.*, 2019).



## REFERÊNCIAS

- AGGARWAL, a.; Srivastava, P. Childhood onset systemic lupus erithematosus: how is it different from adult SLE?. **In J Rheum Dis**, v. 18, n.2, p.182-191, 2015.
- ALREHAILI, J. Leprosy classification, clinical features, epidemiology, and host immunological responses: failure of eradication in 2023. **Cureus**, v. 15, n.9, e44767, 2023.
- ARINGER, M. et al. 2019 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology classification criteria for systemic lupus erythematosus. **Art Rheum**, v.71, n.1, p.1400-1412, 2019.
- ARINGER, M.; PETRI, M. New classification criteria for systematic lupus erythematosus. **Curr Opin Rheumatol**, v.32, n.1, p.590-596, 2020.
- BHANDARI, J. et al. **Leprosy**. In StatPearls. StatPearls Publishing; 2023.
- BERTSIAS, G. K. et al. Diagnostic criteria for systemic lupus erythematosus: has the time come? **Nat Rev Rheumatol**, v. 9, n.1, p. 687-94, 2013.
- BRASIL. Ministério da Saúde. **Diretrizes para vigilância, atenção e eliminação da hanseníase como problema de saúde pública**: manual técnico-operacional. Ministério da Saúde, 2016. Disponível em: <http://www.saude.gov.br/images/pdf/2016/fevereiro/04/diretrizes-eliminacao-hansenia-4fev16-web.pdf>. Acesso em: 20 Set. 2025.
- \_\_\_\_\_. Ministério da Saúde. **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Hanseníase** [recurso eletrônico]. Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde. Brasília: Ministério da Saúde, 2022. Disponível: PCDT-hans-2022\_eletronica.indd (www.gov.br). Acesso em: 10 Set. 2025.
- \_\_\_\_\_. Ministério da Saúde. **Boletim Epidemiológico de Hanseníase**. Brasília: Secretaria de Vigilância em Saúde. 2023. p.300.
- CHEN, K. H. et al. Leprosy: a review of epidemiology, clinical diagnosis, and management. **J Trop Med**, 8652062, 2022;.
- CRUZ, V. A. et al. New insights at the interface between leprosy and immune-mediated rheumatic diseases. **Front Med**, v. 10, n.1, p. 1239775, 2023.
- DAMESHEK, W.; WITEBSKY, E.; MILGROM, F. Autoimmunity: Experimental and clinical aspects. **Ann. N. Y. Acad. Sci.** v.124, n.1, p.916-976, 1965.

DAI, X. FAN, Y.; ZHAO, X. Systemic lupus erythematosus: updated insights on the pathogenesis, diagnosis, prevention and therapeutics. **Sig Trans Targ Ther**, v.10, n.1, p.102, 2025.

DEPS, P.; COLLIN, S. M. Mycobacterium lepromatosis as a Second Agent of Hansen's Disease. **Front Microbiol.**, v. 12, n.1, p. 1-7, 2021.

DESIKAN, P.; PANDYA, S. Hansen's discovery of the Leprosy Bacillus: controversy over preventive measures in 19<sup>th</sup> Century British Colonial India. **Lepr Rev**, v.95, n.1, p.118–123, 2024.

FANOURIKIS, A. et al. Update on the diagnosis and management of systemic lupus erythematosus. **Ann. Rheum. Dis**, v.80, n.1, p.14-25, 2021.

FATOYE, F.; GEBRYE, T.; MBADA, C. Global and regional prevalence and incidence of systemic lupus erythematosus in low-and-middle income countries: a systematic review and meta-analysis. **Rheumatol. Int**, v.42, n.1, p. 2097-2107, 2022.

FINE, P.E.M. et al. Household and dwelling contact as risk factors for leprosy in northern Malawi. **American journal of Epidemiology**, v. 146, n. 1, p. 91-102, 1997.

FOSS, N. T. Hanseníase: aspectos clínicos, imunológicos e terapêuticos. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, Rio de Janeiro, v. 74, n. 2, p. 113-19, 1999.

GALLO, M. E. N.; OLIVEIRA, M. L. W. Relapses and reinfection in le-9 prosy. **Medicina, Ribeirão Preto**, v. 30, n.2, p. 351-7, 1997.

HAN, X. Y. et al. A new Mycobacterium species causing diffuse lepromatous leprosy. **American Journal of Clinical Pathology**, v. 130, n. 6, p. 856-864, 2008.

HATTA, M. et al. Distribution and persistence of Mycobacterium leprae nasal carriage among a population in which leprosy is endemic in Indonesia. **Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 89, n. 4, p. 381-385, 1995.

HOCHBERG, M. C. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lúpus erithematosus. **Arthritis Rheum**, v. 40, n.9, p.1725, 1997.

HORTA-BAAS, G. et al. Multivacillary leprosy mimicking systemic lúpus erythematosus: xase report and literature review. **Lupus**, v.24, n.1, p.1095-1102, 2015.

ISENBERG, D.A.; SHOENFELD, Y.; SCHWARTZ, R.S. Multiple serologic reactions and their relationship to clinical activity in Systemic Lupus Erythematosus. **Arthritis Rheum**. v. 27, n.1, p.132-138, 1984.

JOHNSON, S. R. et al. Classification criteria in rheumatic diseases: a review of methodologic properties. **Arthritis Rheum**, v.57, n.1, p.1119-1133, 2007.

JOHNSON, D. K. Contribution of viral infection to risk for cancer in systemic lupus erythematosus and multiple sclerosis. **PLoS ONE**, v.16, n.1, p. e0243150, 2021.

KUMAR. B.; KAR, H. K.; DOGRA, S. **IAL Textbook of Leprosy**. 2<sup>nd</sup> ed. Jaypee Brothers Medical Publishers, 2023; p. 486.

LUCIO, J. C.; ALMEIDA, P.; NOGUEIRA, V. Leprosy reaction mimicking systemic lupus erythematosus: Clinical challenges in endemic areas. **Am J Trop Med Hyg**, v.103, n.1, p.2510-2513, 2020.

MACKAY, I.R. Autoimmunity since the 1957 clonal selection theory: A little acorn to a large oak. *Immunol. Cell Biol.* v. 86, n.1, p.67-71, 2008.

MASSONE, C.; BELACHEW, W. A.; SCHETTINI, A. Histopathology of the lepromatous skin biopsy. **Clin Dermatol**, v. 33, n.1, p. 38-45, 2015.

\_\_\_\_\_. Travels and travails of autoimmunity: A historical journey from discovery to rediscovery. **Autoimmun. Rev.** v. 9, n.1, p.A251–A258, 2010.

MAYMONE, M. B. C. et al. Leprosy: clinical aspects and diagnostic techniques. **J Am Acad Dermatol**, v.83, n.1, p.1-14, 2020.

MENDONÇA, I. M. S. et al. Impact of the Covid-19 pandemic on the care of patients with leprosy: an evaluative study from the perspective of the health professional. **Research, Society and Development**, v. 11, n. 2, e4111225459, 2022.

PENNA, G. O. et al. Pesquisa Nacional de Saúde revela alto percentual de sinais e sintomas de hanseníase no Brasil. **Ciência & Saúde Coletiva**, v.27, n.6, p.2255-2258, 2022.

PETRI, M. et al. Derivation and validation of the systemic lupus international collaborating clinics classification criteria for systematic lupus erythematosus. **Arthritis Rheum**, v.64, n.8, p.2677-2686, 2012.

RAHMAN, S. A. Presentation of childhood SLE: Are we missing cases? Experience from a tertiary hospital in Bangladesh. *International J Rheumatic Diseases*, v. 11 (Supple 1): A 514, 2008.

RAMBUKKANA, A. et al. Role of  $\alpha$ -dystroglycan as a Schwann cell receptor for *Mycobacterium leprae*. **Science**, v. 282, n. 5396, p. 2076-2079, 1998.

RAMOS-E-SILVA, M.; REBELLO, P. F. Leprosy. Recognition and treatment. **Am J Clin Dermatol**, v. 2, n.4, p.203-211, 2001.

RASARATHANM, I.; RYAN, P. F.J. Sytemic lupus erythematosus (SLE): changing concepts and challenges for the new millennium. **Aust N Z J Med**, v. 28, n.1, p.5-11, 1988.

- REA, T. H.; JERSKEY, R. S. Variações clínicas e histológicas entre trinta pacientes com fenômeno de Lúcio e lepromatose difusa pura e primitiva (lepromatose de Latapi). **Int J Lepr Other Mycobact Dis**, v. 73, n. 3, p.169-188, 2005.
- REES, R. J. W.; MCDUGALL, A. C. Airborne infection with *Mycobacterium leprae* in mice. **Journal of medical microbiology**, v. 10, n. 1, p. 63-68, 1977.
- RIBEIRO, F. M.; TEIXEIRA, G. J. A.; SILVA, C. E. F. Lupus and leprosy: Beyond the coincidence. **Immunologic Research**, v.61, n.1, p.160-163, 2015.
- SALMON, J.E.; NIEWOLD, T.B. A successful trial for lupus - How good is good enough? **N. Engl. J. Med**, v.382, n.1, p. 287-288, 2020.
- SATO, S. Transcription factor Fli-1 impacts the expression of CXCL13 and regulates immune cell infiltration into the kidney in MRL/lpr mouse. **Lupus Science & Medicine**, v.10, n.1, p.e000870, 2023.
- SHIOZAWA, A. L. et al. Identification of coexisting *Mfrpr6* and *Pde6brd10* mutation causing spontaneous retinal detachment in commercially available rd6 mice. **Plos One**, v. 30, n.9, p.e0332446, 2025.
- SHOENFELD, Y.; AGMON-LEVIN, N. Asia – autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants. **J Autoimmun**, v. 36, n.1, p.5-8, 2011.
- SIEGEL, C. H.; SAMMARITANO, L. R. Systemic lupus erythematosus: A review. **JAMA**, v.331, n.1, p.1480-1491, 2024.
- SINGHAL, M. A diagnostic odyssey: leprosy simulating connective tissue disorder. **Lepr Rev**, v.96, n.1, p.e2024100, 2025.
- TAN, E. M. et al. The 1982 revised criteria for the classification of systematic lupus erythematosus. **Arthritis Rheum.** v.25, n.1, p.1271-1277, 1982.
- TEDESCHI, S. et al. Named Entity Recognition for Entity Linking: What Works and What's Next. **Findings of the Association for Computational Linguistics: EMNLP**. v.7, n.11, p. 2584–2596, 2021.
- TEIXEIRA-JÚNIOR, G. J. A.; SILVA, C. E. F. MAGALHÃES V. Aplicação dos critérios diagnósticos do lúpus eritematoso sistêmico em pacientes com hanseníase multibacilar. **Rev Soc Bras Med Trop**, v.44, n.1, p.85-90, 2011.
- TIAN, J. et al. Global epidemiology of systemic lupus erythematosus: a comprehensive systematic analysis and modelling study. **Ann. Rheum. Dis**, v.82, n.1, p.351-356, 2023.
- TSOKOS, G. C. Autoimmunity and organ damage in systemic lupus erythematosus. **Nat Immunol**, v.21, n.1, p.605–614, 2020.

YANIV, G. et al. Volcanic explosion of autoantibodies in systemic lupus erythematosus: A diversity of 180 different antibodies found in SLE patients. **Autoimmun. Rev.** v.14, n.1, p.75-79, 2015.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Leprosy**. [S .I.]: WHO, 2021. Disponível em: [http:// www.who.int/mediacentre/factsheets/fs101/en/](http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs101/en/). Acesso em: 01 Out. 2025





**APÊNCIDE A – VERSÃO DO ARTIGO ORIGINAL ACEITO PARA PUBLICAÇÃO  
PELA REVISTA DESAFIOS DA UNIVERSIDADE FEDERAL DE TOCANTINS  
Qualis A4**

**Hanseníase Multibacilar mimetizando Lúpus Eritematoso Sistêmico: os critérios de classificação EULAR/ACR 2019 resolvem esta confusão diagnóstica?**

*Multibacillary Leprosy Mimicking Systemic Lupus Erythematosus: Do the 2019 EULAR/ACR Classification Criteria Solve This Diagnostic Confusion?*

*Lepra Multibacilar Imitando el Lupus Eritematoso Sistémico: ¿Los Criterios de Clasificación EULAR/ACR 2019 Resuelven Esta Confusión Diagnóstica?*

---

Autor 1: Gilson José Allain Teixeira Junior

Doutorando pelo Programa de Pós-graduação em Medicina Tropical da Universidade Federal de Pernambuco E-mail: [gilson.ateixeirajr@ufpe.br](mailto:gilson.ateixeirajr@ufpe.br)

Orcid.org/0000-0001-7695-7763

Autor 2: Líbia Cristina Rocha Vilela Moura

Professora da área acadêmica de Medicina Tropical – CCM/UFPE. Membro da Pós-Graduação em Medicina Tropical – CCM/UFPE E-mail: [libia.moura@ufpe.br](mailto:libia.moura@ufpe.br)

Orcid.org/0000-0002-4161-8355

## Resumo

**Objetivo:** Analisar criticamente a aplicabilidade dos critérios classificatórios EULAR/ACR 2019 para lúpus eritematoso sistêmico (LES) em pacientes com hanseníase multibacilar (MB) e os desafios no diagnóstico diferencial em regiões endêmicas.

**Metodologia:** Realizou-se uma revisão narrativa crítica da literatura nas bases PubMed, Scopus, Web of Science e SciELO, abrangendo estudos dos últimos 20 anos sobre interseções clínicas, laboratoriais e imunológicas entre LES e hanseníase.

**Resultados:** A hanseníase MB apresenta sobreposição significativa com manifestações clínicas e sorológicas do LES, como lesões cutâneas, artrite, linfopenia, anemia hemolítica, proteinúria e presença de autoanticorpos como FAN e antifosfolípidos. Apesar dos critérios EULAR/ACR 2019 terem melhor especificidade em relação aos anteriores, ainda não impedem completamente a classificação errônea de pacientes com hanseníase como portadores de LES, especialmente na presença de múltiplas manifestações inespecíficas e FAN positivo.

**Conclusão:** O uso isolado dos critérios classificatórios EULAR/ACR 2019 pode resultar em falsos diagnósticos de LES em pacientes com hanseníase. A integração de dados clínicos, epidemiológicos e laboratoriais é indispensável, assim como uma avaliação criteriosa em regiões endêmicas. São necessários estudos futuros para validação desses critérios em populações expostas a doenças infecciosas crônicas.

**Palavras-chave:** Lúpus Eritematoso Sistêmico; Hanseníase; Diagnóstico Diferencial

## Abstract

**Objective:** To critically analyze the applicability of the 2019 EULAR/ACR classification criteria for systemic lupus erythematosus (SLE) in patients with multibacillary (MB) leprosy and the challenges of differential diagnosis in endemic regions.

**Method:** A critical narrative literature review was conducted using PubMed, Scopus, Web of Science, and SciELO databases, covering the last 20 years on clinical, laboratory, and immunological overlaps between SLE and leprosy.

**Results:** MB leprosy significantly overlaps with clinical and serological manifestations of SLE, including skin lesions, arthritis, lymphopenia, hemolytic anemia, proteinuria, and the presence of autoantibodies such as ANA and antiphospholipid antibodies. Although the 2019 EULAR/ACR criteria demonstrate greater specificity than previous models, they do not completely prevent the misclassification of leprosy patients as

SLE, particularly when multiple nonspecific manifestations and positive ANA are present.

Conclusion: The isolated use of the EULAR/ACR 2019 classification criteria may result in false SLE diagnoses in leprosy patients. Integrating clinical, epidemiological, and laboratory data is essential, particularly in endemic areas. Further studies are needed to validate these criteria in populations exposed to chronic infectious diseases.

Keywords: Systemic Lupus Erythematosus; Leprosy; Differential Diagnosis

## **Resumen**

Objetivo: Analizar críticamente la aplicabilidad de los criterios de clasificación EULAR/ACR 2019 para lupus eritematoso sistémico (LES) en pacientes con lepra multibacilar (MB) y los desafíos en el diagnóstico diferencial en regiones endémicas.

Metodología: Se realizó una revisión narrativa crítica de la literatura en las bases de datos PubMed, Scopus, Web of Science y SciELO, abarcando los últimos 20 años sobre las intersecciones clínicas, de laboratorio e inmunológicas entre el LES y la lepra.

Resultados: La lepra MB presenta una superposición significativa con LES.

manifestaciones clínicas y serológicas del LES, como lesiones cutáneas, artritis, linfopenia, anemia hemolítica, proteinuria y presencia de autoanticuerpos como FAN y antifosfolípidos. Apesar de que los criterios EULAR/ACR 2019 tienen mayor especificidad que los modelos anteriores, no impiden completamente la clasificación errónea de pacientes con lepra como portadores de LES, especialmente en presencia de manifestaciones inespecíficas y FAN positivo.

Conclusión: El uso aislado de los criterios de clasificación EULAR/ACR 2019 puede llevar a diagnósticos erróneos de LES en pacientes con lepra. Es indispensable integrar datos clínicos, epidemiológicos y de laboratorio, así como realizar una evaluación crítica en regiones endémicas. Son necesarios estudios futuros para validar estos criterios en poblaciones expuestas a enfermedades infecciosas crónicas.

Palabras clave: Lupus Eritematoso Sistémico; Lepra; Diagnóstico Diferencial

## INTRODUÇÃO

O lúpus eritematoso sistêmico (LES) é uma doença autoimune inflamatória crônica de caráter multissistêmico, cuja etiologia exata permanece desconhecida. Por envolver diversos órgãos e sistemas, o LES apresenta manifestações clínicas variadas e nenhuma delas é isoladamente patognomônica; da mesma forma, não há um teste laboratorial único com sensibilidade e especificidade suficientes para confirmar o diagnóstico de forma inequívoca. Dessa forma, a definição e a classificação do LES têm sido, historicamente, fundamentadas em critérios clínicos e laboratoriais propostos por entidades internacionais de reumatologia, como descrevem (Aringer et al., 2019). Esses critérios funcionam como ferramentas padronizadas, úteis principalmente em pesquisas, mas com aplicação clínica limitada e que exigem cautela ao serem empregados para diagnóstico individual. Desde 1982, os critérios do Colégio Americano de Reumatologia (ACR) foram amplamente utilizados, com revisão em 1997, estabelecendo que a presença de pelo menos 4 de 11 manifestações específicas confere uma sensibilidade e especificidade próximas de 96% para classificação do LES (Teixeira Júnior, Silva & Magalhães, 2011).

Em 2012, os critérios SLICC (Systemic Lupus International Collaborating Clinics) propuseram modificações para aumentar a sensibilidade, exigindo pelo menos 4 critérios de um total de 17 (incluindo ao menos 1 clínico e 1 imunológico) ou diagnóstico anatomopatológico de nefrite lúpica combinado a autoanticorpos. Mais recentemente, em 2019, a European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology (EULAR/ACR) atualizou os critérios classificatórios do LES com um novo modelo de pontuação ponderada. Nessa classificação de 2019, a positividade do FAN (fator antinuclear) em título  $\geq 1:80$  tornou-se um critério de entrada obrigatório – ou seja, o paciente só é elegível à classificação de LES se tiver FAN positivo – seguido de critérios adicionais distribuídos em domínios clínicos e imunológicos com pesos distintos (Aringer et al., 2019). A obtenção de pelo menos 10 pontos ao somar os critérios presentes (desde que pelo menos 1 seja clínico) permite classificar o caso como LES (Aringer et al., 2019). Essa abordagem visou aprimorar a especificidade sem perder sensibilidade, evitando a classificação indevida de pacientes que não tenham verdadeira autoimunidade lúpica, especialmente aqueles com fenótipos clínicos semelhantes decorrentes de outras doenças. Por outro lado, a hanseníase – também conhecida como lepra – é uma doença infecciosa crônica causada pelo

*Mycobacterium leprae*, bacilo álcool-ácido resistente com predileção por pele e nervos periféricos. No Brasil, a hanseníase permanece endêmica, com considerável importância sanitária e social. Clinicamente, a hanseníase apresenta um espectro de formas que variam conforme a resposta imune do hospedeiro, desde polos paucibacilares (ex.: formas tuberculoides, com forte imunidade celular e poucos bacilos) até polos multibacilares (ex.: forma lepromatosa, com resposta imune ineficaz do tipo Th2 e grande carga bacilar) (Cruz, de Souza, Gomes & Mota, 2023). As formas multibacilares caracterizam-se por lesões cutâneas difusas ou numerosas, acometimento simétrico de nervos periféricos e alta infectividade, podendo cursar com manifestações sistêmicas decorrentes de fenômenos imunológicos como as reações hansênicas tipo 1 (reação reversal) e tipo 2 (eritema nodoso hansênico) (Cruz, de Souza, Gomes & Mota, 2023). Tais reações agudas são episódios inflamatórios que ocorrem durante a doença, marcados por alta liberação de citocinas e imunocomplexos, podendo levar a agravamento de lesões cutâneas e neurológicas, febre e outros sintomas sistêmicos (Cruz, de Souza, Gomes & Mota, 2023).

Em regiões endêmicas como o Brasil, a coexistência de doenças infecciosas crônicas com doenças reumáticas representa um desafio diagnóstico. Sabe-se que a hanseníase pode imitar diversas doenças reumatológicas, incluindo o LES, tanto em manifestações clínicas quanto em alterações laboratoriais (CRUZ et al., 2023). Por exemplo, pacientes com hanseníase multibacilar podem apresentar poliartrite simétrica, alopecia, fenômenos de vasculite cutânea, anemia hemolítica e até glomerulonefrite, quadros que também aparecem no LES e outras colagenoses (CRUZ et al., 2023). Além disso, a infecção pelo *M. leprae* pode induzir a produção de autoanticorpos não específicos, como anticorpos antinucleares (FAN) e antiphosfolipídicos, confundindo a interpretação de exames típicos do LES (RIBEIRO et al., 2015; CRUZ et al., 2023). Consequentemente, pacientes com hanseníase podem cumprir critérios classificatórios de LES mesmo não tendo a doença – o que configura um falso positivo de classificação. Esse fenômeno foi documentado por Teixeira Júnior et al., 2011, que aplicaram os critérios do ACR/1997 em pacientes com hanseníase e encontraram especificidade reduzida em relação ao esperado (Teixeira Júnior, Silva & Magalhães, 2011). Por outro lado, também há relatos de pacientes com LES comprovado em que manifestações infecciosas por *M. leprae* foram inicialmente interpretadas como atividade lúpica ou até diagnosticadas erroneamente como hanseníase (CRUZ et al., 2023). Tal ambiguidade diagnóstica pode acarretar atrasos

no tratamento adequado – seja a administração indevida de imunossupressores em infecção ativa, seja a perda de oportunidade de tratar precocemente o LES – com potencial prejuízo à evolução clínica e aumento de morbimortalidade. Diante desse contexto, este estudo busca revisar criticamente a literatura sobre a aplicação dos critérios classificatórios de LES (EULAR/ACR 2019) em pacientes com hanseníase multibacilar. Pretende-se discutir em que medida os critérios de 2019 conseguem diferenciar LES verdadeiro de manifestações de hanseníase, quais são as sobreposições clínico-laboratoriais entre as duas doenças e quais precauções o clínico deve adotar em regiões endêmicas. A relevância científica deste trabalho reside em avaliar a robustez dos novos critérios do LES num cenário de mundo real com comorbidades infecciosas, contribuindo para melhorar a acurácia diagnóstica e evitando tanto falsos diagnósticos de LES quanto retardo no reconhecimento de infecções. Socialmente, o tema é importante pois o Brasil figura entre os países com maior incidência de hanseníase, e a conscientização sobre seus potenciais impactos no diagnóstico de doenças autoimunes pode levar a melhores práticas médicas multidisciplinares e redução de estigmas. Assim, o presente artigo de revisão narrativa crítica objetiva sintetizar o conhecimento atual sobre o tema e propor reflexões que auxiliem médicos e pesquisadores na abordagem diferenciada de LES e hanseníase quando essas condições se mimetizam.

## **METODOLOGIA**

Realizou-se uma revisão narrativa crítica da literatura, com levantamento bibliográfico abrangendo estudos publicados nas últimas duas décadas (2005-2025), com ênfase nos últimos 10 anos. As estratégias de busca foram delineadas para identificar artigos pertinentes ao LES, critérios classificatórios (especialmente EULAR/ACR 2019) e sua aplicação ou implicações em casos de hanseníase (lepra) multibacilar, bem como estudos de diagnóstico diferencial entre LES e infecções endêmicas. Bases de dados consultadas: Foram pesquisadas as bases internacionais e regionais PubMed (Medline), Scopus, Web of Science, além de bases de acesso aberto e literatura latino-americana como SciELO e portal BIREME (Lilacs). Buscas adicionais por referências foram feitas a partir de artigos-chave recuperados, para assegurar inclusão de literatura relevante não capturada nas buscas primárias. Palavras-chave e descritores: Utilizaram-se combinações de descritores em

português, inglês e espanhol, incluindo “lúpus eritematoso sistêmico”, “systemic lupus erythematosus”, “LES”, “SLE”, “hanseníase”, “lepra”, “leprosy”, “critérios de classificação”, “classification criteria”, “EULAR 2019”, “autoanticorpos”, “diagnóstico diferencial”, entre outros termos correlatos. Os termos foram combinados com operadores booleanos (AND, OR) conforme apropriado para refinar os resultados. Também foram empregados filtros para limitar por data de publicação e idiomas (incluindo estudos em português, inglês ou espanhol). Critérios de inclusão: Foram selecionados artigos publicados em periódicos científicos com classificação Qualis B1 ou superior, garantindo relevância e qualidade acadêmica. Incluíram-se artigos originais (estudos epidemiológicos, clínicos ou laboratoriais), artigos de revisão e relatos de caso de destaque, desde que abordassem diretamente a interação entre hanseníase e LES (seja mimetização de manifestações ou presença de autoanticorpos) ou avaliassem o desempenho de critérios de LES em contextos de infecção. Deu-se preferência a estudos indexados com peer review e à literatura mais recente, principalmente dos últimos 10 anos, salvo artigos clássicos ou de grande influência no tema. Critérios de exclusão: Foram excluídos trabalhos fora do escopo (por exemplo, focados apenas em tratamento de LES ou hanseníase sem relação com diagnóstico diferencial), publicações duplicadas em diferentes bases, resumos de congressos não desenvolvidos em artigo completo e literatura cinzenta não revisada por pares (como dissertações, teses e monografias acadêmicas).

Relatos de caso publicados em periódicos de baixo fator de impacto ou abaixo de Qualis B1 foram considerados apenas se citados em revisões de qualidade ou se trouxessem informações únicas indispensáveis. Procedimentos de seleção e extração: Dois parâmetros principais nortearam a seleção: relevância para o tema proposto e nível de evidência. Inicialmente, títulos e resumos identificados nas buscas foram triados para pertinência. Em seguida, os textos completos dos estudos potencialmente elegíveis foram analisados criticamente. Os dados extraídos incluíram: características do estudo (ano, local, desenho), principais resultados referentes a sobreposição de critérios LES/hanseníase (frequências de manifestações, autoanticorpos, etc.) e conclusões quanto à aplicabilidade ou limitações dos critérios de classificação. Por se tratar de uma revisão narrativa crítica, não foram calculadas medidas combinadas de efeito ou realizada meta-análise; ao invés disso, enfatizou-se a interpretação qualitativa e contextual dos achados, buscando-se identificar convergências, divergências, lacunas de conhecimento e

implicações clínicas. Como se trata de uma revisão narrativa, não há apresentação de fluxograma de seleção dos estudos, nem números que indiquem o total de trabalhos recuperados, analisados e excluídos. Também não houve análise do risco de viés dos estudos incluídos. Aspectos éticos: Por utilizar exclusivamente dados secundários da literatura, o estudo está isento de apreciação por comitê de ética em pesquisa. Ressalta-se, porém, o compromisso em atribuir devidamente as fontes consultadas e respeitar os princípios de integridade acadêmica, evitando plágio e garantindo a originalidade da síntese apresentada.

## SINTESE DA LITERATURA E DISCUSSÃO

### *CrITÉRIOS classificatÓrios do LES (EULAR/ACR 2019) e seu contexto*

Os critérios de classificação do LES publicados em 2019 pela EULAR/ACR representam a evolução mais recente na padronização do reconhecimento da doença. Diferentemente dos critérios anteriores do ACR (1982/1997) e (SLICC, 2012), o novo conjunto de critérios adotou FAN positivo como condição *sine qua non* para que um paciente seja considerado na classificação de LES (Aringer et al., 2019). Essa decisão baseou-se no fato de que até 98–99% dos pacientes com LES verdadeiro apresentam FAN positivo em algum momento, ainda que em títulos variáveis, enquanto a ausência de FAN torna improvável o diagnóstico de LES (Aringer et al., 2019; Teixeira Júnior, Silva & Magalhães, 2011). Assim, exige-se pelo menos um FAN reagente (título  $\geq$  1:80, preferencialmente por imunofluorescência indireta em células HEp-2) como entrada. Uma vez cumprido esse pré-requisito, os critérios subsequentes são avaliados em um sistema de pontuação ponderada, no qual cada critério possui um peso numérico (de 2 a 10 pontos) proporcional à especificidade daquele achado para o LES (Aringer et al., 2019). Os critérios abrangem domínios clínicos (constitucional, hematológico, neuropsiquiátrico, mucocutâneo, serosas, musculoesquelético, renal) e domínios imunológicos (anticorpos antifosfolípidos, complemento, anticorpos específicos de LES). Importante destacar que, dentro de cada domínio, apenas o critério de maior peso presente é contabilizado – prevenindo que múltiplos achados correlatos inflacionem a pontuação indevidamente (Aringer et al., 2019). Por exemplo, no domínio mucocutâneo, lesões cutâneas compatíveis com lúpus cutâneo agudo (como o rash malar clássico) valem 6 pontos, subagudas ou discoides valem 4, e



úlceras orais ou alopecia não cicatricial valem 2 pontos (Aringer et al., 2019). Se um paciente apresentasse alopecia e rash malar, acumularia apenas 6 pontos (referentes ao rash, de maior peso). De forma análoga, no domínio hematológico, leucopenia conta 3 pontos, enquanto linfopenia ou plaquetopenia significativa contam 4 cada; porém, a presença concomitante de leucopenia e plaquetopenia renderia 4 pontos (o maior dos dois) e não 7 (Aringer et al., 2019). Essa lógica assegura que manifestações relacionadas a um mesmo fenômeno fisiopatológico não sejam superestimadas. Alguns critérios novos ou reformulados em 2019 merecem menção: foi incluído febre  $>38^{\circ}\text{C}$  de origem não explicada (persistente) como critério constitucional (2 pontos), reconhecendo-se que febre inflamatória ocorre em parte dos pacientes lúpicos e pode ser uma pista quando causas infecciosas são excluídas (Aringer et al., 2019).

Ademais, critérios neuropsiquiátricos foram restritos a delirium, psicose e crise convulsiva, pela maior especificidade destes em contexto autoimune, ao passo que manifestações neuropsiquiátricas inespecíficas (como cefaleia, humor depressivo) não entraram nos critérios pela baixa acurácia diagnóstica. No âmbito laboratorial, a categoria “anticorpos específicos de LES” compreende anti-DNA nativo (dupla hélice) e anti-Sm, cada um conferindo 6 pontos caso presentes (Aringer et al., 2019). A presença de qualquer anticorpo antifosfolípide (anticardiolipina, anti- $\beta$ 2-glicoproteína I ou lupus anticoagulante) confere 2 pontos (Aringer et al., 2019), e a hipocomplementemia também foi contemplada (3 pontos se baixo C3 ou C4; 4 pontos se ambos C3 e C4 baixos). Mantiveram-se critérios tradicionais como proteinúria  $>0,5$  g/dia (4 pontos) ou confirmação histológica de nefrite lúpica classes III/IV (10 pontos, suficiente por si só para classificar LES) (Aringer et al., 2019), artrite envolvendo  $\geq 2$  articulações (6 pontos) (Aringer et al., 2019), serosite (pleurite 5 pontos; pericardite 6 pontos), entre outros. Os estudos de validação indicaram que os critérios EULAR/ACR 2019 alcançaram elevada sensibilidade e especificidade em coortes de pacientes com LES e controles, superando conjuntos anteriores (Aringer et al., 2019). Em amostras internacionais, obteve-se sensibilidade próxima a 96–98% e especificidade na faixa de 93–96%, dependendo do ponto de corte de pontuação adotado (padrão  $\geq 10$  pontos) (jrheum.org). Esse desempenho aprimorado advém, em parte, do peso conferido a autoanticorpos específicos e da exclusão de casos sem FAN – que frequentemente eram fonte de falso diagnóstico no passado. Por exemplo, um paciente que apresente apenas artrite, aftas orais, alopecia e serosite (quadros não raros em outras doenças) não será classificado como LES pelos critérios de 2019 se

não tiver positividade do FAN; já pelos critérios de 1997, quatro manifestações clínicas poderiam satisfazer o diagnóstico de LES mesmo com FAN negativo, levando a possíveis equívocos. A obrigatoriedade de pelo menos um critério imunológico de LES para atingir 10 pontos (dado que dificilmente somente manifestações clínicas de baixo peso somariam 10 sem contribuição laboratorial) também ajuda a distinguir casos idiopáticos daqueles associados a autoimunidade definida. Contudo, vale lembrar que critérios classificatórios, por mais refinados que sejam, não substituem o julgamento clínico e não devem ser utilizados isoladamente para diagnóstico individual, sobretudo em situações atípicas. Os próprios proponentes reforçam que, para contagem dos critérios, “o LES deve ser a causa mais provável de cada manifestação” e devem ser excluídas explicações alternativas para os achados (Aringer et al., 2019). Essa ressalva torna-se particularmente relevante em regiões onde determinadas infecções podem causar manifestações semelhantes às do LES, exigindo cautela do clínico na aplicação mecânica da pontuação.

#### *Hanseníase multibacilar: manifestações clínicas e aspectos imunológicos relevantes*

A relação entre hanseníase e autoimunidade já é reconhecida há décadas. (Malaviya et al., 1990) documentaram que pacientes com hanseníase podem desenvolver uma ampla gama de autoanticorpos, incluindo FAN e anticardiolipina, devido à ativação policlonal de linfócitos B induzida pela infecção. Este fenômeno reforça a necessidade de cautela na interpretação de exames imunológicos em populações expostas à hanseníase. (Mahajan et al., 2015) alertam que a hanseníase, devido à sua diversidade de apresentações clínicas e imunológicas, permanece uma das principais causas de erro diagnóstico em regiões endêmicas. Eles enfatizam que, frequentemente, a hanseníase é confundida com doenças reumatológicas, como lúpus e artrite reumatoide, especialmente quando se apresenta com artrite, linfadenopatia e manifestações cutâneas. A hanseníase, nas formas multibacilares (MB), é marcada por ampla disseminação do *M. leprae* e resposta imune celular deficiente contra o patógeno. Clinicamente, pacientes com hanseníase MB (abrangendo as formas dimorfa-borderline e lepromatosa) costumam apresentar lesões cutâneas numerosas, que podem ser máculas ou placas difusas eritematosas/hipopigmentadas, frequentemente com perda de sensibilidade no local da lesão – um sinal cardinal da doença (Cruz, de Souza, Gomes & Mota, 2023) . As

lesões podem acometer face e orelhas (por exemplo, infiltração difusa da face no fenótipo lepromatoso clássico, levando à fácies leonina), tronco e extremidades. É comum o espessamento de nervos periféricos (como nervo ulnar, tibial posterior, fibular) palpáveis ao exame, associado a sintomas neurológicos em mãos e pés (diminuição de força muscular, parestesias ou anestesia em luva/bota) (Cruz, de Souza, Gomes & Mota, 2023). Tais achados – lesões cutâneas com hipoestesia e neuropatia periférica – geralmente permitem distinguir a hanseníase de dermatoses puramente autoimunes, sendo características de alerta ao médico experiente (CRUZ et al., 2023). Não obstante, em estágios iniciais ou em casos de difícil avaliação, essas pistas podem passar despercebidas ou ser erroneamente interpretadas, contribuindo para confusão diagnóstica (p. ex., lesões lupóides anestésicas podem mimetizar placas discoides de lúpus, mas a anestesia é a pista da hanseníase) (Cruz, de Souza, Gomes & Mota, 2023).

Além das manifestações dermatoneurológicas crônicas, a hanseníase MB frequentemente cursa com manifestações sistêmicas inflamatórias relacionadas às reações hansênicas agudas. O eritema nodoso hansênico (também chamado reação tipo 2) é uma condição imunomediada que acomete sobretudo pacientes lepromatosos, caracterizada pelo surgimento de nódulos subcutâneos dolorosos (eritema nodoso), febre alta, linfadenopatia, artralguas ou artrite aguda e, em casos graves, fenômenos de vasculite sistêmica e glomerulonefrite por deposição de imunocomplexos (LUCIO et al., 2020; CRUZ et al., 2023). Tais pacientes podem exibir um quadro de poliartrite simétrica aguda, com calor, rubor e edema em múltiplas articulações, simulando uma artrite reumatoide ou um surto articular de LES (GOMES et al., 2016; CRUZ et al., 2023; Walker e Lockwood, 2007) reforçam que as manifestações neurológicas, como o espessamento de nervos e a neuropatia periférica, são características cardinais da hanseníase e fundamentais para o diagnóstico diferencial frente às doenças autoimunes. Além disso, os autores salientam que lesões cutâneas associadas à perda de sensibilidade são indicativas da doença, embora possam ser confundidas com lesões de lúpus cutâneo em estágios iniciais. Derrames articulares inflamatórios podem ocorrer e, embora a patogênese não seja totalmente compreendida, acredita-se que possa haver tanto artrite reativa por complexos imunes quanto infiltração sinovial direta pelo bacilo em alguns casos (Cruz, de Souza, Gomes & Mota, 2023). É relatado que manifestações músculo-esqueléticas estão entre as mais frequentes na hanseníase depois das lesões de pele

e neuropatias, ocorrendo em até 50–75% dos pacientes em algum grau (CRUZ et al., 2023). Outras manifestações descritas nas formas reacionais incluem serosite (por exemplo, derrame pleural ou pericárdico associado à intensa inflamação sistêmica) e fenômenos de vasculite necrosante cutânea, como o fenômeno de Lúcio, que é uma vasculite trombótica difusa da pele observada em hanseníase lepromatosa não tratada, levando a úlceras e necrose cutânea extensa (Cruz, de Souza, Gomes & Mota, 2023).

Curiosamente, o fenômeno de Lúcio pode lembrar vasculite livedoide ou manifestações cutâneas de SAF (síndrome antifosfolípide) ou mesmo paniculite lúpica, demandando um olhar atento para a etiologia infecciosa subjacente. No âmbito laboratorial e imunológico, a hanseníase MB promove um ambiente de ativação imune crônica, ainda que ineficaz para eliminar o patógeno. Esse estímulo persistente do sistema imune pode levar à produção de diversos autoanticorpos não específicos, fenômeno já bem documentado na literatura. Notavelmente, fator antinuclear (FAN) pode ser detectado em pacientes hanseníacos numa proporção maior que na população saudável. Estudos variam quanto à prevalência de FAN na hanseníase, reportando entre ~3% até 30% de positividade, a depender dos métodos e populações avaliadas (RIBEIRO et al., 2015; CRUZ et al., 2023). No Brasil, Teixeira (Júnior et al., 2011) encontraram FAN positivo em cerca de 10% dos pacientes com hanseníase multibacilar avaliada, usando técnica de imunofluorescência indireta em células HEp-2, valor inferior a algumas coortes internacionais que relataram até 20–31% (Teixeira Júnior, Silva & Magalhães, 2011). Em geral, o FAN nos pacientes com hanseníase costuma apresentar titulação baixa (frequentemente 1:80 ou 1:160) e padrões monótonos como o homogêneo ou pontilhado fino (Cruz, de Souza, Gomes & Mota, 2023), sugerindo reatividade policlonal inespecífica. O mecanismo proposto envolve reação cruzada entre antígenos do *M. leprae* e componentes nucleares do hospedeiro, além da liberação de autoantígenos secundária à destruição tecidual, levando a estimulação contínua de linfócitos B (Cruz, de Souza, Gomes & Mota, 2023). Molecular mimicry (mimetismo molecular) também foi aventado, com estudos demonstrando semelhanças entre epitopos de anticorpos de hanseníase e do LES (incluindo idiotipos compartilhados) que poderiam explicar a geração de autoimunidade no contexto infeccioso (RIBEIRO et al., 2015; CRUZ et al., 2023). Além do FAN, outros autoanticorpos clássicos de doenças reumáticas podem aparecer na hanseníase, embora geralmente em baixa frequência ou títulos baixos. Fatores

reumatoides (IgM anti-Fc IgG) são descritos em alguns pacientes, assim como anticorpos anticardiolipina e anticorpos anti- $\beta$ 2-glicoproteína I, componentes da síndrome antifosfolípide (SAF). (Teixeira Júnior et al., 2011) detectaram anticorpos antifosfolipídicos em 20% dos casos de hanseníase MB (Teixeira Júnior, Silva & Magalhães, 2011), valor significativo que coincide com relatos de que pacientes com hanseníase podem apresentar testes séricos falso-positivos para sífilis (VDRL) e outros fosfolípidos, fenômeno reconhecido há décadas. Embora esses anticorpos em geral não configurem uma SAF clínica, sua presença pode levar a confusão diagnóstica com LES (no qual anticorpos antifosfolípidos integram critérios imunológicos) e também tem sido associada a manifestações da própria hanseníase – por exemplo, há hipótese de que títulos elevados de anticardiolipina possam contribuir para a patogênese do fenômeno de Lúcio, ao promover eventos trombóticos em vasos cutâneos (CRUZ et al., 2023).

Outrossim, anticorpos anticitoplasma de neutrófilos (ANCA) foram documentados em percentuais modestos de pacientes hansenícos, e até fator antipeptídeo cíclico citrulinado (anti-CCP, típico de artrite reumatoide) pode resultar positivo em casos isolados (porém, sem artrite erosiva progressiva associada, geralmente) – reforçando a natureza “grande imitadora” da hanseníase em termos sorológicos. Por outro lado, é importante salientar que autoanticorpos altamente específicos do LES raramente são encontrados na hanseníase isolada. Anticorpos como anti-DNA nativo de dupla hélice (anti-dsDNA), anti-Sm e anti-proteína P ribossomal praticamente não ocorrem em pacientes apenas com hanseníase (sem LES concomitante) ou aparecem em níveis desprezíveis (TEIXEIRA JÚNIOR et al., 2011; RIBEIRO et al., 2015). No estudo de Teixeira Júnior, nenhum dos 100 pacientes de hanseníase MB apresentou anti-DNA ou anti-Sm positivo (Teixeira Júnior, Silva & Magalhães, 2011), corroborando outros trabalhos que atribuem elevada especificidade a esses marcadores para o diagnóstico de LES verdadeiro (Teixeira Júnior, Silva & Magalhães, 2011). Assim, a distinção sorológica entre LES e hanseníase apoia-se sobretudo na presença desses autoanticorpos específicos: um paciente com quadro clínico duvidoso que tenha anti-dsDNA ou anti-Sm positivo é muito mais provável de ser portador de LES, enquanto a ausência desses (e positividade apenas de anticorpos pouco específicos, como FAN ou antiphosfolípide isolado) deve acender o alerta para possíveis causas infecciosas ou outras. Resumidamente, do ponto de vista imunopatológico, a hanseníase multibacilar

promove um estado de inflamação crônica com produção policlonal de anticorpos, podendo simular laboratorialmente um distúrbio autoimune. Adicionalmente, a coinfeção hanseníase-LES é possível e apresenta desafios: pacientes com LES, pelo próprio uso de corticosteroides e imunossupressores, têm risco aumentado de adquirir infecções, incluindo *M. leprae*, e essa infecção por sua vez pode desencadear exacerbações do LES (flares) através de ativação imune inespecífica (RIBEIRO et al., 2015). Foram descritos casos de pacientes lúpicos estáveis que, ao desenvolverem hanseníase, apresentaram reativação do LES com artrite, anemia hemolítica, lesões cutâneas e nefrite lúpica temporariamente concomitantes ao diagnóstico da infecção (RIBEIRO et al., 2015; CRUZ et al., 2023). Tais observações reforçam a complexa interação entre as duas doenças – não apenas a hanseníase imita o LES, mas pode também precipitar manifestações dele – possivelmente via mimetismo molecular ou choque de antígenos que estimulam linfócitos autorreativos.

#### *Similaridades e diferenças entre LES e hanseníase: desafios no diagnóstico diferencial*

Diante das características expostas, fica evidente que LES e hanseníase compartilham uma zona de interseção em seu espectro de manifestações, embora sejam doenças de natureza completamente distinta (uma autoimune, outra infecciosa). Essa sobreposição manifesta-se tanto no plano clínico quanto no laboratorial, criando armadilhas diagnósticas em cenários onde as duas condições são prevalentes. No âmbito clínico, as similaridades incluem principalmente: Lesões cutâneas: O LES pode apresentar erupções cutâneas variadas – desde o rash malar agudo (eritema em "asa de borboleta" no rosto) até lesões discoides crônicas com atrofia e descamação. A hanseníase, por sua vez, também causa máculas ou placas eritemato-hipocrômicas na face e demais partes do corpo, algumas vezes confundíveis com lesões discoides ou com lúpus cutâneo subagudo. Em ambos os casos podem surgir lesões em áreas fotoexpostas; de fato, cerca de 29% dos pacientes de hanseníase MB no estudo de Teixeira relataram fotossensibilidade (agravamento das lesões com a exposição solar) (Teixeira Júnior, Silva & Magalhães, 2011), sintoma clássico do LES. Entretanto, um exame minucioso pode distinguir as condições: lesões de hanseníase costumam ter limites menos nítidos, alteração de sensibilidade ao toque e podem ulcerar ou infiltrar de forma difusa (especialmente na

forma lepromatosa), ao passo que lesões lúpicas geralmente são mais bem delimitadas, não apresentam anestesia e frequentemente poupam o dorso nasal (no caso do rash malar, as lesões acometem as eminências malares mas tipicamente poupam sulco nasolabial, enquanto na hanseníase não há esse padrão específico). Adicionalmente, lesões discoides de lúpus tendem a evoluir com cicatriz e destruição de anexos (pilosidade), ao contrário das lesões hansênicas que podem deixar áreas hipopigmentadas mas não cicatrizes atróficas exceto se houve dano por infecção secundária. Comprometimento articular: Aproximadamente 90% dos pacientes com LES experimentam artralrias ou artrite ao longo da doença, geralmente uma poliartrite não deformante de pequenas e médias articulações, migratória e associada a rigidez matinal leve.

A hanseníase, especialmente durante reações agudas, também pode provocar artrite simétrica em mãos, punhos, cotovelos, joelhos e tornozelos, às vezes com quadro inflamatório exuberante que simula artrite reumatoide ou artrite lúpica (CRUZ et al., 2023). Clinicamente, pode ser difícil diferenciar a artrite hansênica reacional da artrite do LES apenas pelo padrão articular, embora a presença de nódulos subcutâneos dolorosos (eritema nodoso) e sinais de neuropatia periférica associada favoreçam hanseníase. Uma distinção histórica é que a artrite do LES é reversível e não erosiva (artropatia de Jaccoud em casos crônicos, com deformidades redutíveis), ao passo que na hanseníase podem ocorrer deformidades fixas porém estas usualmente resultam de dano neural crônico (mãos em garra, reabsorção óssea de falanges por hanseníase avançada) e não de erosões articulares autoimunes. Manifestações sistêmicas: Ambas as doenças podem cursar com febre, emagrecimento, linfadenopatia generalizada, hepatoesplenomegalia discreta e mal-estar, levando a investigação de doenças infecciosas ou neoplásicas. No LES, a febre costuma ser de baixo grau relacionada à atividade inflamatória; na hanseníase reacional, a febre pode ser alta durante episódios de reação tipo 2. Derrames pleurais ou pericárdicos leves podem ocorrer em ambos: no LES, devido a serosite autoimune; na hanseníase, em contextos reacionais graves com vasculite. A anemia é outra característica compartilhada – no LES frequentemente anemia hemolítica autoimune ou anemia crônica de doença, e na hanseníase também anemia de doença crônica ou hemólise induzida por fármacos (por exemplo, dapsona pode causar anemia hemolítica em indivíduos com deficiência de G6PD).

O estudo de (Ribeiro et al., 2015) documentou casos de hanseníase em pacientes lúpicos precipitando anemia hemolítica autoimune concomitante, mostrando que a infecção pode, inclusive, deflagrar mecanismos de autoimunidade que levam a manifestações clássicas do LES (como Coombs direto positivo e queda abrupta da hemoglobina). Comprometimento renal: Embora não seja comum a hanseníase causar nefrite diretamente, há relatos de glomerulonefrite em contexto de reação hansênica tipo 2 severa, presumivelmente mediada por imunocomplexos (CRIADO et al., 2017). Isso pode gerar hematúria, proteinúria nefrótica e insuficiência renal aguda, condições que no LES seriam atribuídas a nefrite lúpica. A biópsia renal nestes cenários clarifica: na nefrite lúpica encontram-se depósitos imunocomplexos com padrão “full house” (IgG, IgA, IgM, C3, C1q) e lesões proliferativas endocapilares ou extracapilares, enquanto na hanseníase reacional espera-se depósitos mais limitados e sem a ampla gama de autoanticorpos associados. De toda forma, diante de proteinúria significativa em paciente com hanseníase, impõe-se diferenciar se é lesão por hanseníase ou se coexistiria LES. No âmbito laboratorial, as semelhanças enganosas já foram delineadas: pacientes com hanseníase podem apresentar FAN positivo, reagentes para anticorpos antiphosfolípides e até VDRL falso-positivo, mimetizando o perfil sorológico do LES incompleto. Do mesmo modo, linfopenia e leucopenia leves podem surgir na hanseníase (devido à ativação imune crônica ou efeitos medicamentosos), espelhando citopenias imunomediadas do LES (Teixeira Júnior, Silva & Magalhães, 2011). A linfopenia foi observada em 19% dos pacientes no estudo brasileiro já citado, configurando um dos critérios classificatórios frequentes compartilhados (Teixeira Júnior, Silva & Magalhães, 2011).

Marcadores inflamatórios elevados (VHS, PCR) são inespecíficos e se elevam em ambos contextos durante atividade inflamatória. Apesar dessas similaridades, existem diferenças-chave que auxiliam a distinção, muitas das quais já mencionadas: a demonstração do bacilo *M. leprae* em esfregaço dérmico ou biópsia de lesão é definidora para hanseníase, enquanto autoanticorpos altamente específicos (anti-dsDNA, anti-Sm) ou achados como células LE na medula apontam para LES. A idade e sexo do paciente também ajudam – LES acomete preferencialmente mulheres jovens em idade reprodutiva, ao passo que hanseníase pode afetar ambos os sexos com distribuição um pouco maior em homens e usualmente aparece em qualquer idade adulta (sendo rara em crianças pequenas).



A história de contatos ou moradia em área endêmica de hanseníase, o exame dermatoneurológico detalhado e testes simples como a pesquisa de sensibilidade térmica/tátil nas lesões cutâneas são passos essenciais que muitas vezes conduzem ao diagnóstico correto de hanseníase e previnem um rótulo indevido de doença autoimune. No entanto, em cenários em que o índice de suspeição não é alto, a hanseníase pode simplesmente passar despercebida e o paciente acabar inicialmente classificado e tratado como LES com base em manifestações semelhantes (HORTA-BAAS et al., 2015). Numa publicação de caso latino-americana, relata-se uma paciente que preenchia critérios para LES (rash malar, úlceras orais indolores, fotossensibilidade, artrite e FAN positivo), recebendo esse diagnóstico, mas posteriormente teve o diagnóstico revisto para hanseníase multibacilar ao evidenciar bacilos em biópsia de lesão cutânea (HORTA-BAAS et al., 2015). Esse exemplo ilustra que mesmo reumatologistas experientes podem ser desafiados por apresentações clínicas que se encaixam nos critérios do LES, mas cuja etiologia real é infecciosa. Daí a importância de sempre considerar diagnósticos diferenciais, especialmente infecções endêmicas, antes de concluir que um paciente “preenche critérios de LES” – afinal, preencher critérios não equivale a ter a doença, se tais critérios forem satisfeitos por outra condição (TEIXEIRA JÚNIOR et al., 2011). Conforme enfatizado por (Cruz et al., 2023), a falta de um alto índice de suspeita para hanseníase em áreas endêmicas pode levar a erro diagnóstico significativo (Cruz, de Souza, Gomes & Mota, 2023) .

#### *Aplicação dos critérios EULAR 2019 em pacientes com hanseníase: análise crítica*

Considerando as sobreposições clínicas e laboratoriais previamente detalhadas entre lúpus eritematoso sistêmico (LES) e hanseníase, torna-se fundamental avaliar como essas semelhanças impactam na aplicabilidade dos critérios EULAR/ACR 2019. A exigência do FAN positivo como critério de entrada representa uma barreira inicial relevante, capaz de excluir muitos pacientes hanseníacos da classificação equivocada como LES. No entanto, uma proporção não negligenciável de pacientes com hanseníase multibacilar pode apresentar FAN positivo e, quando associado a manifestações como artrite, lesões cutâneas e linfopenia, ultrapassar o limiar de pontuação exigido.

Apesar da inclusão de anticorpos específicos, como anti-DNA e anti-Sm, que conferem maior peso diagnóstico ao LES, pacientes com hanseníase que não possuem esses marcadores ainda podem, inadvertidamente, atender aos critérios a partir da soma de manifestações clínicas inespecíficas. É crucial ressaltar que os critérios recomendam que cada item seja contabilizado apenas se atribuído ao LES como causa mais provável, o que exige do médico profundo conhecimento epidemiológico e capacidade crítica para diferenciar infecções endêmicas de doenças autoimunes.

Portanto, embora os critérios EULAR/ACR 2019 representem um avanço, eles não são infalíveis em contextos onde a hanseníase é prevalente. A integração criteriosa de dados clínicos, laboratoriais e epidemiológicos permanece indispensável para evitar erros diagnósticos e terapêuticos.

## **CONSIDERAÇÕES FINAIS**

A presente revisão analisou criticamente o desafio diagnóstico envolvendo LES e hanseníase multibacilar, com foco na aplicação dos critérios classificatórios EULAR/ACR 2019 do LES em pacientes portadores da infecção. Verificou-se que, embora os critérios de 2019 representem um aprimoramento em especificidade em relação aos modelos anteriores, persistem limitações importantes quando transpostos para cenários de doenças infecciosas endêmicas. Em particular, evidenciou-se que manifestações clínicas e laboratoriais da hanseníase – tais como lesões cutâneas eritematosas, artrite, fotossensibilidade, linfopenia e presença de alguns autoanticorpos (FAN, anticardiolipina) – podem simular um quadro lúpico e até mesmo preencher os critérios classificatórios do LES.

Estudos mostraram prevalências altas desses critérios em hanseníase (e.g. 44% com rash malar, 23% artrite, 20% aPL, etc.), resultando em falsos positivos de classificação caso não haja atenção para o contexto epidemiológico (Teixeira Júnior, Silva & Magalhães, 2011). Os critérios EULAR/ACR 2019 introduziram salvaguardas como a necessidade de FAN positivo e o uso de pontos ponderados que privilegiam achados altamente específicos do LES (anti-dsDNA, anti-Sm, nefrite), o que teoricamente reduz o risco de pacientes com hanseníase serem classificados indevidamente. De fato, a maioria dos pacientes hansenícos não possuirá anticorpos anti-DNA ou Sm, e muitos serão FAN negativos – fatores que impediriam a

classificação segundo as novas regras. No entanto, permanece uma zona cinzenta de pacientes com hanseníase que apresentam FAN positivo (geralmente em baixos títulos) e múltiplas manifestações inespecíficas somadas, os quais ainda alcançariam a pontuação necessária para LES se os critérios forem aplicados sem uma análise crítica. Assim, nenhum sistema de critérios substitui a necessidade de um diagnóstico diferencial bem conduzido. Como principais achados desta revisão, destacam-se: (1) A hanseníase multibacilar deve sempre ser lembrada como diagnóstico diferencial em pacientes que preenchem critérios de LES em países onde a infecção é prevalente, especialmente na presença de sinais “diferenciadores” como neuropatia periférica ou lesões cutâneas anestésicas. (2) A aplicação dos critérios de LES em populações com hanseníase pode ter especificidade menor do que a reportada em populações gerais – sugerindo que a performance excelente ( $\geq 95\%$  especificidade) dos critérios EULAR 2019 pode não se reproduzir integralmente em ambientes endêmicos, embora provavelmente seja melhor do que com critérios antigos (84% de especificidade no estudo de 2011 com critérios ACR) Teixeira Júnior, Silva & Magalhães, 2011 . (3) Até o presente, faltam estudos prospectivos avaliando formalmente os critérios 2019 em pacientes com doenças infecciosas crônicas; seria relevante preencher essa lacuna com pesquisas nacionais, dada a implicação direta para a prática clínica brasileira. Em termos de limitações deste estudo de revisão, ressalta-se a natureza narrativa do método, sem meta-análise quantitativa, o que imprime um viés de seleção e interpretação subjetiva dos dados. Procurou-se mitigar esse viés abrangendo diversas fontes de alta qualidade (Qualis B1/A), incluindo estudos originais, revisões e relatos ilustrativos, porém a ausência de critérios de elegibilidade estritos inerentes à revisão narrativa pode ter permitido a inclusão de estudos heterogêneos. Além disso, algumas informações derivam de séries de caso ou dados antigos (anteriores a 2019) extrapolados para o contexto atual dos critérios; embora isso seja justificado pela continuidade fisiopatológica, idealmente evidências diretas pós-2019 seriam preferíveis. Outra limitação é a escassez de literatura brasileira recente sobre o tema, o que exigiu apoio em artigos internacionais e de outras regiões endêmicas para compor o panorama – podem existir variações regionais nos achados de hanseníase que não foram totalmente capturadas. Apesar dessas limitações, acredita-se que os pontos discutidos fornecem um alerta importante aos clínicos e contribuem para um entendimento mais refinado da interface entre LES e hanseníase. Futuros estudos deverão focar em validações regionais dos critérios de LES (incluindo potencial ajuste

de pontos de corte ou inclusão de marcadores diferenciais), investigação de biomarcadores que distingam inflamação autoimune de infecciosa (por exemplo, padrões de citocinas, perfil de autoanticorpos específicos vs. policlonais) e estratégias educacionais para difusão do conhecimento sobre diagnóstico diferencial. Do ponto de vista assistencial, é recomendável um manejo multidisciplinar: reumatologistas, dermatologistas, infectologistas e neurologistas colaborando para avaliar casos complexos e evitar erros. Também seria proveitoso elaborar protocolos clínicos em serviços de referência, nos quais todo paciente suspeito de LES passe por um “checklist” de exclusão de hanseníase (anamnese epidemiológica, exame dermatológico, teste de sensibilidade, eventualmente baciloscopia ou PCR para *M. leprae* em lesões suspeitas) antes de iniciar terapia imunossupressora pesada, pelo menos em regiões onde a hanseníase é conhecida por ocorrer. Em conclusão, a aplicação dos critérios EULAR/2019 do LES em pacientes com hanseníase multibacilar requer prudência e visão crítica. Os critérios são ferramentas valiosas, mas não infalíveis no contexto de um “mimetizador” infeccioso. A conscientização sobre as peculiaridades da hanseníase e a integração entre programas de controle de hanseníase e unidades de reumatologia podem melhorar o reconhecimento de casos atípicos. Assim, poderemos alcançar diagnósticos mais precisos, instituir o tratamento correto de forma mais rápida – seja ele imunossupressor para LES genuíno ou antibiótico-poliquimioterapia para hanseníase – e, em última instância, melhorar o prognóstico e a qualidade de vida dos pacientes afetados por essas doenças.

Sendo assim, não obstante as limitações metodológicas do presente estudo, são apresentadas como recomendações: sempre considerar a hanseníase no diagnóstico diferencial de pacientes que preencham critérios de LES em áreas endêmicas, a valorização de autoanticorpos específicos como anti-dsDNA e anti-Sm na diferenciação diagnóstica e a necessidade de avaliação dermatoneurológica antes de se instituir tratamento imunomodulador.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ANAND, M.; YADAV, D. Leprosy and autoimmune diseases: Overlapping clinical and laboratory features. *International Journal of Dermatology*, v. 60, n. 8, p. 961–970, 2021.

ARINGER, M. et al. 2019 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis & Rheumatology*, v. 71, n. 9, p. 1400–1412, 2019. Disponível em:

<https://doi.org/10.1002/art.40930>.

BONFA, E.; ELKON, K. B.; GOLDBERG, L. Autoantibodies in infectious diseases: A diagnostic challenge. *Current Opinion in Rheumatology*, v. 20, n. 4, p. 430–435, 2008. Disponível em: <https://doi.org/10.1097/BOR.0b013e328303622b>.

BONIFAZ, A. et al. Dermatologic manifestations of leprosy mimicking autoimmune diseases: A challenge in diagnosis. *International Journal of Dermatology*, v. 59, n. 9, p. 1118–1125, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/ijd.15018>.

CRUZ, V. A. et al. New insights at the interface between leprosy and immune-mediated rheumatic diseases. *Frontiers in Medicine*, v. 10, art. 1239775, 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fmed.2023.1239775>. Acesso em: 16 jul. 2025.

DANDA, D.; VINOD, S. Infectious triggers in autoimmune diseases: The spectrum and mechanisms. *Rheumatology International*, v. 38, p. 1221–1232, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s00296-018-4055-7>.

FERREIRA, I. N. et al. Immune response and immunopathology in leprosy. *Anais Brasileiros de Dermatologia*, v. 87, n. 3, p. 356–371, 2012. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S0365-05962012000300002>.

HAN, X. Y.; SILVA, F. J. The role of molecular mimicry in the pathogenesis of autoimmunity in infectious diseases. *Frontiers in Bioscience*, v. 13, n. 1, p. 5580–5586, 2008.

HORTA-BAAS, G.; HERNÁNDEZ-CABRERA, M. F.; ROMERO-FIGUEROA, M. Multibacillary leprosy mimicking systemic lupus erythematosus: Case report and literature review. *Lupus*, v. 24, n. 10, p. 1095–1102, 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1177/0961203315589133>.

LUCIO, J. C.; ALMEIDA, P.; NOGUEIRA, V. Leprosy reaction mimicking systemic lupus erythematosus: Clinical challenges in endemic areas. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, v. 103, n. 6, p. 2510–2513, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.4269/ajtmh.20-0650>.

MAHAJAN, V. K. et al. Leprosy: Diagnosis and management update. *Indian Journal of Dermatology, Venereology and Leprology*, v. 81, n. 6, p. 540–551, 2015.

MALAVIYA, A. N. et al. Autoimmunity in leprosy. *International Journal of Leprosy and Other Mycobacterial Diseases*, v. 58, n. 4, p. 603–610, 1990.

MOTA, L. M. H.; CRUZ, V. A.; GOMES, C. M. Autoantibodies in leprosy: The relevance for the differential diagnosis of connective tissue diseases in endemic areas. *Scandinavian Journal of Rheumatology*, v. 41, n. 1, p. 59–63, 2012. Disponível em: <https://doi.org/10.3109/03009742.2011.600322>.

MOURA, R. S.; SILVA, C. E. F.; TEIXEIRA JÚNIOR, G. J. A. The dilemma of diagnosing rheumatologic manifestations in leprosy: A case series from Brazil. *Lupus*, v. 24, n. 10, p. 1058–1063, 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1177/0961203315572717>.

RAMOS, J. M.; REYES, F.; TEIXEIRA, G. J. A. Antiphospholipid antibodies in infectious diseases: Clinical and microbiological perspectives. *Clinical Rheumatology*, v. 33, n. 4, p. 451–467, 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s10067-014-2511-0>.

RIBEIRO, F. M.; TEIXEIRA, G. J. A.; SILVA, C. E. F. Lupus and leprosy: Beyond the coincidence. *Immunologic Research*, v. 61, n. 1–2, p. 160–163, 2015.

RIDLEY, D. S.; JOPLING, W. H. Classification of leprosy according to immunity. *International Journal of Leprosy and Other Mycobacterial Diseases*, v. 34, n. 3, p. 255–273, 1966.

RUIZ-IRASTORZA, G.; EGURBIDE, M. V.; UGALDE, J. Diagnosis and classification of systemic lupus erythematosus. *Journal of Autoimmunity*, v. 34, n. 3, p. 187–193, 2010. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2009.08.002>.

SANTOS, V. S. et al. Autoantibodies in leprosy: A systematic review and meta-analysis. *PLOS Neglected Tropical Diseases*, v. 10, n. 9, e0005065, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0005065>.

SCOLLARD, D. M. et al. The continuing challenges of leprosy. *Clinical Microbiology Reviews*, v. 19, n. 2, p. 338–381, 2006. Disponível em:

<https://doi.org/10.1128/CMR.19.2.338-381.2006>.

SHOELA, A.; SAID, M.; AHMED, R. Leprosy masquerading as connective tissue disease: A diagnostic pitfall. *Clinical Rheumatology*, v. 41, p. 2439–2444, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s10067-022-06237-0>.

SOUZA, V. A. de; MOTA, L. M. H. Infection and autoimmunity: The challenge of differential diagnosis. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*, v. 101, art. 101750, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.berh.2022.101750>.

TEIXEIRA JÚNIOR, G. J. A.; SILVA, C. E. F.; MAGALHÃES, V. Aplicação dos critérios diagnósticos do lúpus eritematoso sistêmico em pacientes com hanseníase multibacilar. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, v. 44, n. 1, p. 85–90, 2011.

VANINI, V.; SANTOS, F. A.; GONÇALVES, G. Autoantibodies in infectious diseases: A marker of infection or autoimmunity? *Clinical Reviews in Allergy & Immunology*, v. 59, n. 2, p. 196–206, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s12016-019-08748-7>.

WALKER, S. L.; LOCKWOOD, D. N. J. Leprosy. *Clinical Dermatology*, v. 25, n. 2, p. 165–172, 2007. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.clindermatol.2006.05.009>.



**APÊNCIDE B – VERSÃO DO ARTIGO ORIGINAL SUBMETIDO PARA  
PUBLICAÇÃO NA REVISTA BRASILEIRA DE MEDICINA TROPICAL**

**FATOR DE IMPACTO: 2.3** (FONTE: Journal Citation Reports (JCR))

**Hanseníase Multibacilar mimetizando Lúpus Eritematoso Sistêmico: os critérios de classificação EULAR/ACR 2019 resolvem esta confusão diagnóstica?**

Autor 1: Gilson José Allain Teixeira Junior

Doutorando pelo Programa de Pós-graduação em Medicina Tropical da Universidade Federal de Pernambuco E-mail: [gilson.ateixeirajr@ufpe.br](mailto:gilson.ateixeirajr@ufpe.br)  
Orcid.org/0000-0001-7695-7763

Autor 2: Líbia Cristina Rocha Vilela Moura

Professora da área acadêmica de Medicina Tropical – CCM/UFPE. Membro da Pós-Graduação em Medicina Tropical – CCM/UFPE E-mail: [libia.moura@ufpe.br](mailto:libia.moura@ufpe.br)  
Orcid.org/0000-0002-4161-8355

**RESUMO**

**Introdução:** O lúpus eritematoso sistêmico (LES) é uma doença inflamatória crônica que acomete múltiplos órgãos ou sistemas. O LES não apresenta manifestação clínica patognomônica ou teste laboratorial sensível e específico o suficiente para gerar um diagnóstico definitivo. Para o diagnóstico, são utilizados mundialmente os critérios propostos pelo Colégio Americano de Reumatologia (ACR) e Liga Europeia de Reumatologia (EULAR), realizados em 2019. A presença de 10 pontos ou mais nestes critérios tem sensibilidade e especificidade de 96%. Porém os critérios diagnósticos para o LES podem ter especificidade mais baixa em regiões endêmicas



para doenças infecciosas crônicas, como o Brasil, endêmico para Hanseníase, doença que pode apresentar manifestações clínico-laboratoriais semelhantes àquela doença. **Objetivo:** Analisar a aplicabilidade dos critérios classificatórios EULAR/ACR 2019 para lúpus eritematoso sistêmico (LES) em pacientes com hanseníase multibacilar (MB) e os desafios no diagnóstico diferencial em regiões endêmicas.

**Pacientes e Métodos:** Foi realizado um estudo de prevalência, onde foram aplicados os critérios diagnósticos de LES propostos pelo ACR/EULAR 2019, nos pacientes com diagnóstico recente de hanseníase multibacilar, além de calculada a especificidade e o número de falso-positivos dos critérios nesse grupo de doentes. A população estudada foi composta por pacientes com diagnóstico recente (até 6 meses) de Hanseníase multibacilar, baseado com o índice baciloscópico maior que zero, que deram entrada no ambulatório de hanseníase da Clínica Dermatológica da UFPE durante o período da coleta de dados. **Resultados:** A hanseníase MB apresenta sobreposição significativa com manifestações clínicas e sorológicas do LES, como lesões cutâneas, artrite, linfopenia, anemia hemolítica, proteinúria e presença de autoanticorpos como FAN e antifosfolípidos. Apesar dos critérios EULAR/ACR 2019 terem melhor especificidade em relação aos anteriores, ainda não impedem completamente a classificação errônea de pacientes com hanseníase como portadores de LES, especialmente na presença de múltiplas manifestações inespecíficas e FAN positivo. **Conclusão:** O uso isolado dos critérios classificatórios EULAR/ACR 2019 pode resultar em falsos diagnósticos de LES em pacientes com hanseníase. A integração de dados clínicos, epidemiológicos e laboratoriais é indispensável, assim como uma avaliação criteriosa em regiões endêmicas. São necessários estudos futuros para validação desses critérios em populações expostas a doenças infecciosas crônicas.

## INTRODUÇÃO

O lúpus eritematoso sistêmico (LES) é definido como um distúrbio autoimune e pode ser caracterizado como uma doença inflamatória crônica, de natureza multifatorial, com manifestações clínicas que acometem diversos órgãos, incluindo vasos sanguíneos, cérebro, pulmões, pele, rins e articulações, decorrentes de alterações biológicas polimórficas (Sigel *et al.*, 2024).

O diagnóstico do LES representa um desafio significativo, uma vez que a doença se manifesta por uma combinação altamente variável de autoanticorpos e múltiplos

sintomas clínicos, com possibilidade de acometimento de diferentes órgãos. Não há exame laboratorial único capaz de confirmar ou excluir de forma definitiva o diagnóstico. Estima-se que o LES afete aproximadamente 3,4 milhões de pessoas em todo o mundo, com cerca de 400.000 novos casos diagnosticados anualmente (Fatoie *et al.*, 2022; Tian *et al.*, 2023; Day *et al.*, 2025).

Para auxiliar na investigação clínica, os critérios de classificação da Liga Europeia Contra o Reumatismo/Colégio Americano de Reumatologia (EULAR/ACR) de 2019 constituem uma ferramenta útil, embora não tenham finalidade diagnóstica direta. Além disso, pacientes com LES apresentam risco aumentado para o desenvolvimento de diversas comorbidades, como diferentes tipos de neoplasias — o que justifica a recomendação de rastreamento oncológico pela EULAR —, bem como maior risco de doença cerebrovascular, especialmente em mulheres, conforme alertado pela American Heart Association (Aringer *et al.*, 2019; 2020).

Segundo esses critérios EULAR/ACR, 2019, o requisito inicial para classificação é a presença de um teste positivo para anticorpos antinucleares (FAN) em título  $\geq 1:80$ . A partir disso, os critérios subsequentes são organizados em domínios clínicos e imunológicos, cada um com pontuações específicas. A classificação é confirmada quando o paciente atinge um escore total igual ou superior a 10 pontos, sendo contabilizado apenas o item de maior valor dentro de cada domínio (Aringer *et al.*, 2019; 2020).

A obtenção de uma pontuação  $\geq 10$  pontos, desde que pelo menos um critério seja clínico, permite a classificação do paciente como portador de LES, segundo os critérios EULAR/ACR (Aringer *et al.*, 2019). Essa abordagem foi desenvolvida com o objetivo de aprimorar a especificidade sem comprometer a sensibilidade, reduzindo a possibilidade de classificar erroneamente indivíduos que não apresentam verdadeira autoimunidade lúpica, sobretudo aqueles com fenótipos clínicos semelhantes decorrentes de outras enfermidades. A apresentação clínica do LES é heterogênea e pode acometer qualquer órgão, de forma isolada ou cumulativa, em diferentes idades. Devido ao seu caráter variável e, muitas vezes, inespecífico, o diagnóstico pode ser retardado, sendo frequente que pacientes recebam inicialmente tratamento para outras condições que não o LES.

Um exemplo relevante é a hanseníase, doença infecciosa crônica causada pelo *Mycobacterium leprae*, que compromete principalmente pele e nervos periféricos, mas pode apresentar amplo espectro clínico. Além disso, os episódios inflamatórios

conhecidos como reações hansênicas, mediados por mecanismos imunológicos, contribuem para a diversidade fenotípica da doença (Chen *et al.*, 2022; Kumar *et al.*, 2023; Singhal *et al.*, 2024).

Tanto o LES quanto a hanseníase podem cursar com manifestações cutâneas e FAN positivo, o que pode gerar quadro clínico sobreposto e dificultar o diagnóstico diferencial. Nesse contexto, a hanseníase se apresenta como uma “grande imitadora”, confundindo-se não apenas com o LES, mas também com outras doenças autoimunes. Por isso, a histopatologia é considerada um recurso fundamental no diagnóstico, e uma suspeita clínica criteriosa torna-se indispensável para instituir o tratamento adequado e reduzir morbimortalidade.

Em comparação com critérios anteriores, como os do *Systemic Lupus International Collaborating Clinics* (SLICC) de 2012 (Petri *et al.*, 2012), os critérios EULAR/ACR 2019 apresentam avanços importantes (Aringer *et al.*, 2019). Enquanto os critérios de 2012 permitiam o diagnóstico com menor especificidade, priorizando a sensibilidade para incluir formas atípicas ou iniciais da doença, os critérios de 2019 buscaram maior equilíbrio entre sensibilidade (96%) e especificidade (93%) (Aringer *et al.*, 2019). A introdução do FAN em título  $\geq 1:80$  como critério de entrada representa uma mudança significativa, pois estabelece uma triagem inicial obrigatória para evitar classificações equivocadas. Além disso, a estrutura baseada em domínios clínicos e imunológicos com pontuações hierarquizadas permitiu melhor ponderação da heterogeneidade clínica do LES, evitando a duplicidade de critérios em diferentes manifestações relacionadas ao mesmo órgão. Dessa forma, os critérios EULAR/ACR 2019 são considerados mais robustos e aplicáveis tanto em pesquisas clínicas quanto na prática reumatológica, reforçando sua relevância na caracterização da doença (Aringer *et al.*, 2019; Tedeschi *et al.*, 2021).

De forma relevante, tanto o LES quanto a hanseníase podem se apresentar com lesões cutâneas e FAN positivo, gerando quadros sobrepostos e confundindo o diagnóstico diferencial. Nesse sentido, a hanseníase é considerada uma “grande imitadora”, sendo frequentemente confundida com doenças autoimunes, em especial o LES. Assim, a histopatologia desempenha papel central na definição diagnóstica, e uma avaliação clínica criteriosa é indispensável para orientar o tratamento adequado e reduzir a morbimortalidade dos pacientes.

Alguns autores têm publicado séries de casos de pacientes com diagnóstico inicial de LES (quatro ou mais critério do ACR), que depois tiveram o diagnóstico de

alguma outra doença infecciosa crônica, já que os critérios diagnósticos podem estar presentes, isolados ou não, em um número grande de outras enfermidades, principalmente a Hanseníase, nas formas multibacilares (Rasaratnam, 1988).

Sato (2022) ao fazer uma revisão bibliográfica do assunto, coloca que os critérios diagnósticos para o LES podem ter especificidade mais baixa em regiões endêmicas para doenças infecciosas crônicas, como o Brasil. Diante disto, devido à alta prevalência de alguns critérios diagnósticos do LES em pacientes com hanseníase multibacilar, que podem apresentar sintomatologia semelhante, e considerando-se o estado de Pernambuco como região hiperendêmica, propôs-se estudar, através dessa pesquisa o perfil dos pacientes com diagnóstico recente de hanseníase multibacilar com relação ao quadro clínico-laboratorial do LES.

## MÉTODOS

Foi realizado um estudo de prevalência, onde foram aplicados os critérios de classificação EULAR/ACR 2019 para Lúpus Eritematoso Sistêmico (Aringer *et al.*, 2019) em pacientes com diagnóstico recente (até seis meses) de hanseníase multibacilar, além de calculada a especificidade e o número de falso-positivos dos critérios nesse grupo de doentes. As informações destes pacientes encontram-se em um banco de dados.

O local de estudo foi a Clínica Dermatológica da Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), Recife, Brasil, que é considerado centro de referência para diagnóstico e tratamento de hanseníase.

Foi definida como população alvo, os indivíduos com hanseníase, que deram entrada no ambulatório de hanseníase da Clínica Dermatológica da UFPE durante o período da coleta de dados (maio a dezembro de 2005), que preencheram os critérios de inclusão.

A amostra foi não-probabilística, não-aleatória, de conveniência por ter sido obtida em centro de referência para diagnóstico e tratamento da hanseníase, doença escolhida como tema do presente trabalho.

O tamanho da amostra foi calculado utilizando-se o programa Epi-Info versão 6.04d, admitindo-se nível de significância de 0,05, poder de prova de 80% e prevalência de falso-positivos de 10% (DANDA, 2001), obtendo-se um total de 100 pacientes. Calculou-se associação entre critérios diagnósticos utilizando-se o teste de qui-quadrado.

Foram considerados sujeitos da pesquisa os pacientes que obedeceram aos critérios de inclusão e de exclusão.

Foram incluídos: Pacientes com diagnóstico recente (até 6 meses) de Hanseníase multibacilar, baseado com o índice baciloscópico maior que zero, que aceitaram participar do estudo assinando o termo de consentimento livre e esclarecido (APÊNDICE B). Para a inclusão na pesquisa, todos os pacientes foram examinados pelo pesquisador.

Foram excluídos: pacientes/; com diagnóstico prévio de doença autoimune; com diagnóstico prévio de hanseníase; com diagnóstico atual de hanseníase, porém com tratamento iniciado há mais de 6 meses, período após o qual se inicia com maior frequência os estados reacionais secundários ao tratamento; em gravidez e puerpério; com idade menor que 18 e maior que 60 anos.

Aos pacientes com hanseníase que foram referenciados ao serviço anteriormente citado, ou aos que chegaram por demanda espontânea, foi realizada baciloscopia para diferenciar os paucibacilares e os multibacilares, quando esses últimos foram incluídos. Foi então aplicado questionário que continha perguntas sobre a presença atual ou prévia de cada um dos critérios clínicos para o diagnóstico de LES. Além disso, sangue foi colhido por punção venosa periférica pelo próprio pesquisador, utilizando-se o sistema Vacutainer, com retirada de 15ml, sendo 5ml para cada tudo (EDTA, citrato e seco) para realização dos testes laboratoriais. Para a análise da urina, foi entregue recipiente específico, orientado coleta adequada, e recolhido material no dia seguinte.

Os pacientes que concordaram, assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido, pautado nos princípios éticos e de sigilo da identidade.

As informações dos pacientes do banco de dados foram utilizadas para a avaliação da prevalência, de especificidade e dos números de falsos-positivos dos critérios de classificação EULAR/ACR 2019 para Lúpus eritematoso Sistêmico

Os dados foram organizados em banco de dados pelo uso do programa EPI-INFO versão 6.04d. Para análise estatística, empregou-se o programa *Statistical Program for Social Sciences (SPSS)*, versão 13.0.

Na descrição das características amostrais, empregaram-se: distribuição de frequências absolutas e relativas, assim como os parâmetros estatísticos descritivos de média e desvio-padrão.

Em obediência aos requisitos da Resolução CNS 196/96 e da Declaração de Helsinque de 2002, o projeto de pesquisa foi encaminhado ao Comitê de Ética em Pesquisa do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco, tendo sido aprovado sem exigências (ANEXO A).

## RESULTADOS

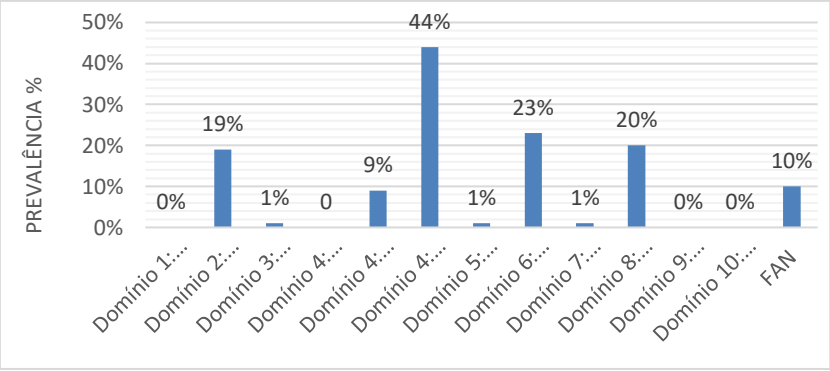
Foram incluídos 100 pacientes com diagnóstico de hanseníase multibacilar da unidade de dermatologia do Hospital das Clínicas da UFPE, no período de maio a dezembro de 2005. Identificou-se predominância do sexo feminino sobre o masculino (54% para 46%, respectivamente). As idades dos pacientes variaram de 18 a 56 anos, com média de  $32,48 \pm 9,79$  anos. O tempo de início do tratamento variou de 7 dias a 6 meses, com média de  $3,18 \pm 1,91$  meses (Tabela 1).

Tabela 1 – Caracterização dos 100 pacientes com hanseníase multibacilar – Ambulatório de dermatologia da UFPE – maio/dezembro 2005

| Características da amostra  | n  | %  |
|-----------------------------|----|----|
| Sexo                        |    |    |
| Feminino                    | 54 | 54 |
| Masculino                   | 46 | 46 |
| Faixa etária (anos)         |    |    |
| 18 - 30                     | 40 | 40 |
| 31 - 40                     | 34 | 34 |
| 41 - 50                     | 16 | 16 |
| 51 - 60                     | 10 | 10 |
| Tempo de tratamento (meses) |    |    |
| 0-2                         | 39 | 39 |
| 3-4                         | 34 | 34 |
| 5-6                         | 27 | 27 |

FONTE: o Autor (2025)

Figura 1 – Distribuição dos critérios de classificação de LES (EULAR/ACR) em 100 pacientes com hanseníase multibacilar

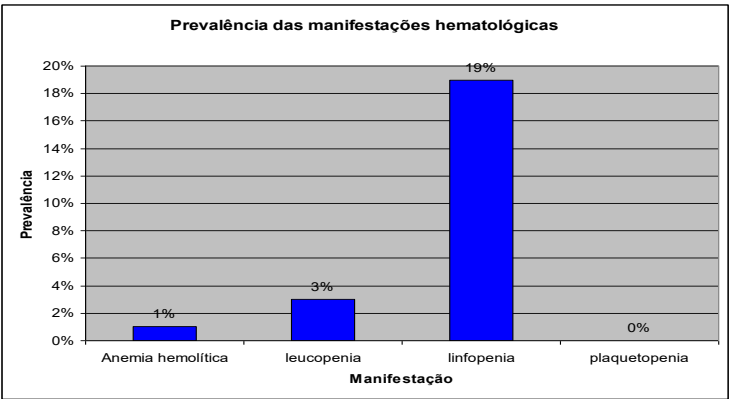


FONTE: o Autor (2025)

|   |     |
|---|-----|
| Domínio 1: Febre                                    | 0%  |
| Domínio 2: Hematológico                             | 19% |
| Domínio 3: Neuropsiquiátrico                        | 1%  |
| Domínio 4: Mucocutâneo (Úlceras orais)              | 0   |
| Domínio 4: Mucocutâneo (Lesão Discoide)             | 9%  |
| Domínio 4: Mucocutâneo (Lesões agudas - rash malar) | 44% |
| Domínio 5: Serosite                                 | 1%  |
| Domínio 6: Músculoesquelético                       | 23% |
| Domínio 7: Renal                                    | 1%  |
| Domínio 8: Anticorpo antifosfolípide                | 20% |
| Domínio 9: Complemento                              | 0%  |
| Domínio 10: Anticorpos específicos                  | 0%  |
| FAN   | 10% |

As manifestações hematológicas, enfatizando a linfopenia estiveram entre os critérios diagnósticos mais encontrados no estudo (Gráfico 2).

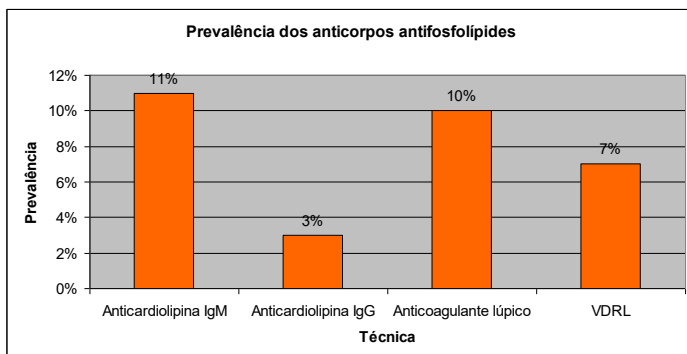
Figura 2 – Distribuição das manifestações hematológicas consideradas entre os pacientes com hanseníase multibacilar – HC UFPE – maio/dezembro 2005



FONTE: o Autor (2025)

Os anticorpos antifosfolípidos foram detectados em 20% dos doentes estudados. A distribuição do teste laboratorial que identificou a presença de tais anticorpos está exposto no gráfico 3.

Figura 3 – Distribuição dos testes laboratoriais que detectaram a presença de anticorpos antifosfolípides entre 100 pacientes com hanseníase multibacilar – HC UFPE maio/dezembro 2005



### Dez pacientes apresentavam o critério de entrada (FAN positivo)

|            |                                |
|------------|--------------------------------|
| Paciente 1 | não preencheu critério         |
| Paciente 2 | Preencheu critério– 12 pontos  |
|            | Artrite 6 pontos               |
|            | Rash malar 6 pontos            |
| Paciente 3 | Preencheu critério– 12 pontos  |
|            | Artrite 6 pontos               |
|            | Rash malar 6 pontos            |
| Paciente 4 | Preencheu critério– 12 pontos  |
|            | Artrite 6 pontos               |
|            | Rash malar 6 pontos            |
| Paciente 5 | Preencheu critério– 12 pontos  |
|            | Artrite 6 pontos               |
|            | Rash malar 6 pontos            |
| Paciente 6 | Preencheu critério– 11 pontos  |
|            | Artrite 6 pontos               |
|            | Leucopenia 3 pontos            |
|            | Anticardiolipina 2 pontos      |
| Paciente 7 | Não preencheu critério         |
|            | Rash malar 6 pontos            |
| Paciente 8 | Preencheu critério 14 pontos   |
|            | Artrite 6 pontos               |
|            | Rash malar 6 pontos            |
|            | Anticoagulante lúpico 2 pontos |



|             |                               |          |
|-------------|-------------------------------|----------|
| Paciente 9  | Preencheu critério– 11 pontos |          |
|             | Artrite                       | 6 pontos |
|             | Leucopenia                    | 3 pontos |
|             | Anticardiolipina              | 2 pontos |
| Paciente 10 | Preencheu critério– 17 pontos |          |
|             | Rash malar                    | 6 pontos |
|             | Artrite                       | 6 pontos |
|             | Leucopenia                    | 3 pontos |
|             | Anticardiolipina              | 2 pontos |

Dos 10 paciente com FAN positivo, oito deles preenchem os critérios para LES, sendo a especificidade dos critérios de 92% nesta população, com 8% de falsos positivos.

Em comparação aos critérios anteriores (ACR 1997), que apresentou especificidade de 84%, os atuais (EULAR/ACR 2019) apresentam melhor precisão na classificação do LES (especificidade 92%).

## DISCUSSÃO

Os resultados obtidos neste estudo demonstram que pacientes com hanseníase multibacilar podem mimetizar critérios clínicos e laboratoriais do lúpus eritematoso sistêmico (LES), gerando diagnósticos incorretos ou classificações equivocadas da doença autoimune. Este achado reforça a importância de avaliar cuidadosamente os critérios classificatórios do LES em populações endêmicas para hanseníase, sobretudo em países como o Brasil, onde ambas as condições coexistem com alta prevalência (RAMOS-E-SILVA; REBELLO, 2001; PENNA et al., 2022).

Na presente análise, a aplicação dos critérios de classificação anteriores para LES, como os critérios de 1997 do ACR e os critérios de 2012 do SLICC, resultou em um número considerável de falsos positivos entre pacientes com hanseníase multibacilar. Este resultado está de acordo com estudos prévios que apontam a sobreposição clínica e laboratorial entre essas doenças, especialmente em relação a manifestações cutâneas, articulares e à presença de autoanticorpos inespecíficos, como o FAN (fator antinuclear) em títulos baixos (Ribeiro *et al.*, 2015).

A aplicação dos critérios mais recentes, estabelecidos em 2019 pelo EULAR/ACR, mostrou uma redução significativa no número de falsos positivos, evidenciando maior especificidade quando comparados aos critérios anteriores (Aringer et al., 2019; Johnson *et al.*, 2021). Essa melhoria pode estar relacionada à introdução da obrigatoriedade de positividade do FAN como critério de entrada, bem como ao sistema de pontuação ponderada, que confere maior valor a manifestações mais específicas da doença (Aringer *et al.*, 2019). No entanto, o número de falsos positivos ainda permaneceu levemente acima do esperado, o que sugere que, mesmo com avanços, a aplicação desses critérios em pacientes com doenças infecciosas crônicas, como a hanseníase, ainda exige cautela (França *et al.*, 2020).

É relevante destacar que muitos dos pacientes com hanseníase que preencheram critérios para LES apresentavam manifestações sistêmicas inflamatórias inespecíficas — como artralgia, lesões cutâneas, linfadenopatia e alterações hematológicas — que contribuíram para a pontuação cumulativa nos critérios classificatórios, especialmente nos critérios de 2012 (Ribeiro *et al.*, 2015; Petri *et al.*, 2012). A hanseníase, enquanto doença infecciosa crônica e multissistêmica, pode ativar o sistema imune e gerar positividade de autoanticorpos, mimetizando quadros autoimunes — fenômeno conhecido como autoimunidade infecciosa (Shoenfeld; Agmon-Levin, 2011).

Esses achados reforçam a hipótese de que a hanseníase multibacilar deve ser considerada um importante fator de confusão diagnóstica nos critérios classificatórios de LES, especialmente em áreas endêmicas (Ramos-Silva; Rebello, 2001; Ribeiro *et al.*, 2015). Embora os critérios EULAR/ACR 2019 representem um avanço significativo em termos de acurácia e aplicabilidade, o risco de classificações incorretas permanece presente, o que justifica a necessidade de validações adicionais desses critérios em populações específicas, como pacientes com doenças infecciosas crônicas (Damoiseaux, 2021).

O presente estudo analisou o desafio diagnóstico envolvendo LES e hanseníase multibacilar, com foco na aplicação dos critérios classificatórios EULAR/ACR 2019 do LES em pacientes portadores da infecção. Verificou-se que, embora os critérios de 2019 representem um aprimoramento em especificidade em relação aos modelos anteriores, persistem limitações importantes quando transpostos para cenários de doenças infecciosas endêmicas. Em particular, evidenciou-se que manifestações clínicas e laboratoriais da hanseníase — tais como lesões cutâneas

eritematosas, artrite, fotossensibilidade, linfopenia e presença de alguns autoanticorpos (FAN, anticardiolipina) – podem simular um quadro lúpico e até mesmo preencher os critérios classificatórios do LES. Estudos mostraram prevalências altas desses critérios em hanseníase (e.g. 44% com *rash* malar, 23% artrite, 20% aPL, etc.), resultando em falsos positivos de classificação caso não haja atenção para o contexto (Teixeira-Júnior; Silva; Magalhães, 2011). Os critérios EULAR/ACR 2019<sup>1</sup> introduziram salvaguardas como a necessidade de FAN positivo e o uso de pontos ponderados que privilegiam achados altamente específicos do LES (anti-dsDNA, anti-Sm, nefrite), o que teoricamente reduz o risco de pacientes com hanseníase serem classificados indevidamente.

De fato, a maioria dos pacientes hansênicos não possuirá anticorpos anti-DNA ou Sm, e muitos serão FAN negativos – fatores que impediriam a classificação segundo as novas regras. No entanto, permanece uma zona cinzenta de pacientes com hanseníase que apresentam FAN positivo (geralmente em baixos títulos) e múltiplas manifestações inespecíficas somadas, os quais ainda alcançariam a pontuação necessária para LES se os critérios forem aplicados sem uma análise crítica. Assim, nenhum sistema de critérios substitui a necessidade de um diagnóstico diferencial bem conduzido.

Considerando as sobreposições clínicas e laboratoriais previamente detalhadas entre lúpus eritematoso sistêmico (LES) e hanseníase, torna-se fundamental avaliar como essas semelhanças impactam na aplicabilidade dos critérios EULAR/ACR 2019. A exigência do FAN positivo como critério de entrada representa uma barreira inicial relevante, capaz de excluir muitos pacientes hansênicos da classificação equivocada como LES. No entanto, uma proporção não negligenciável de pacientes com hanseníase multibacilar pode apresentar FAN positivo e, quando associado a manifestações como artrite, lesões cutâneas e linfopenia, ultrapassar o limiar de pontuação exigido.

Apesar da inclusão de anticorpos específicos, como anti-DNA e anti-Sm, que conferem maior peso diagnóstico ao LES, pacientes com hanseníase que não possuem esses marcadores ainda podem, inadvertidamente, atender aos critérios a partir da soma de manifestações clínicas inespecíficas. É crucial ressaltar que os critérios recomendam que cada item seja contabilizado apenas se atribuído ao LES como causa mais provável, o que exige do médico profundo conhecimento epidemiológico e capacidade crítica para diferenciar infecções endêmicas de doenças

autoimunes. Portanto, embora os critérios EULAR/ACR 2019 representem um avanço, eles não são infalíveis em contextos onde a hanseníase é prevalente. A integração criteriosa de dados clínicos, laboratoriais e epidemiológicos permanece indispensável para evitar erros diagnósticos e terapêuticos.

Além disso, este estudo chama atenção para a necessidade de refinar os critérios classificatórios atuais, com maior inclusão de critérios de exclusão para doenças infecciosas mimetizadoras, ou ainda com o desenvolvimento de algoritmos auxiliares que considerem o contexto epidemiológico e clínico regional (Aringer; Petri, 2020).

Futuros estudos deverão focar em validações regionais dos critérios de LES (incluindo potencial ajuste de pontos de corte ou inclusão de marcadores diferenciais), investigação de biomarcadores que distingam inflamação autoimune de infecciosa (por exemplo, padrões de citocinas, perfil de autoanticorpos específicos vs. policlonais) e estratégias educacionais para difusão do conhecimento sobre diagnóstico diferencial.

Do ponto de vista assistencial, é recomendável um manejo multidisciplinar: reumatologistas, dermatologistas, infectologistas e neurologistas colaborando para avaliar casos complexos e evitar erros. Também seria proveitoso elaborar protocolos clínicos em serviços de referência, nos quais todo paciente suspeito de LES passe por um “*checklist*” de exclusão de hanseníase (anamnese epidemiológica, exame dermatológico, teste de sensibilidade, eventualmente baciloscopia ou PCR para *M. leprae* em lesões suspeitas) antes de iniciar terapia imunossupressora pesada, pelo menos em regiões onde a hanseníase é conhecida por ocorrer.

## **APÊNDICE C – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO**

Título da pesquisa: **APLICAÇÃO DOS CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS DO LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO EM PACIENTES COM HANSENÍASE MULTIBACILAR**

Pesquisador responsável: Gilson José Allain Teixeira Junior

Fone: 81 91674078

E-mail: gilson\_allain@yahoo.com.br

Este termo de consentimento pode ter palavras ou expressões que você não utiliza comumente. Caso alguma palavra ou frase não esteja clara, solicitamos que peça explicações. Assim, pergunte se houver dúvidas.

Esta pesquisa está sendo realizada por Gilson José Allain Teixeira Junior (pesquisador responsável) e será escrita e apresentada em forma de dissertação, para a conclusão do Mestrado em Medicina Tropical da UFPE.

Esta pesquisa será realizada na Clínica Dermatológica do Hospital das Clínicas, através da aplicação de formulários para coleta de informações clínicas, e a realização de testes laboratoriais (exame de sangue - que consiste na coleta de 20ml de sangue da veia) com o objetivo geral de tentar encontrar algumas características clínicas e laboratoriais que assemelham algumas formas de hanseníase ao Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES), doença que não é provocada por um microorganismo, mas que tem apresentações parecidas com a Hanseníase e pode ser diagnosticada erroneamente, atrasando o diagnóstico e o tratamento da Hanseníase.

### **RISCOS**

Os riscos a que o participante está exposto neste estudo são dor, sangramento e manchas arroxeadas no local da coleta do sangue, que serão minimizado com cuidados de higiene na coleta e a pressão local após a coleta do sangue. As complicações que poderão ocorrer serão tratadas na própria unidade do estudo pelo médico pesquisador.

### **BENEFÍCIOS**

Este estudo não trará nenhum benefício imediato para você. Entretanto, os resultados obtidos nesta pesquisa poderão contribuir para um melhor entendimento da hanseníase, e evitará que deixemos de identificar e tratar os indivíduos doentes por acharmos que ele tem outra doença (no caso o lúpus). Não haverá qualquer despesa para você e o seu tratamento não sofrerá qualquer alteração em decorrência dessa pesquisa. O seu tratamento continuará sendo acompanhado por médico especializado na Clínica Dermatológica do Hospital das Clínicas.

### **CONFIDENCIALIDADE DO ESTUDO**

O estudo adotou como base ética, a garantia do sigilo e da privacidade, quanto aos dados confidenciais envolvidos na pesquisa. Os relatórios e publicações

resultantes dessa pesquisa conterão os resultados de forma resumida e a identificação do paciente será mantida em sigilo.

### **PARTICIPAÇÃO VOLUNTÁRIA**

Sua participação é voluntária. Os pacientes alvo desta pesquisa, estarão livres para interromper a qualquer momento. O seu tratamento não será alterado, caso você decida participar ou não desta pesquisa.

Sendo assim, concordo em participar como voluntário não remunerado dessa pesquisa, estando ciente dos riscos e benefícios desses procedimentos para minha pessoa, conforme exposto acima.

Sei que tenho a liberdade de retirar meu consentimento a qualquer momento e deixar de participar do estudo sem que isso traga prejuízo para mim.

Visto que nada tenho contra a pesquisa, concordo em assinar o presente termo de consentimento.

Recife, \_\_\_\_\_, \_\_\_\_\_, \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_  
Voluntário

\_\_\_\_\_  
Assinatura

\_\_\_\_\_  
1º Testemunha

\_\_\_\_\_  
Assinatura

\_\_\_\_\_  
Pesquisador responsável

## APÊNDICE C - QUESTIONÁRIO DE INCLUSÃO DE PACIENTES

Nome do Paciente: \_\_\_\_\_

Data de Nascimento: \_\_\_\_\_

Nome da Mãe: \_\_\_\_\_

Registro-prontuário: \_\_\_\_\_

Endereço/fone: \_\_\_\_\_

|  |
|--|
| <u>Febre</u> não      sim    prévio<br><br><div style="text-align: center;">atual</div>  |
| <u>Eritema malar</u> não    sim    prévio<br><br><div style="text-align: center;">atual</div>  |
| <u>Lesão discóide</u> não    sim    prévio<br><br><div style="text-align: center;">atual</div>   |
| <u>Fotossensibilidade</u> não    sim    prévio<br><br><div style="text-align: center;">atual</div>   |
| Úlceras orais ou nasofaríngeas   não    sim    prévio<br><br><div style="text-align: center;">atual</div>  |
| Artrite   não    sim    prévio<br><br><div style="text-align: center;">atual</div>   |
| 6) Serosite – derrame pleural / derrame pericárdico<br><br>não    sim    prévio<br><br><div style="text-align: center;">atual</div>  |
| Acometimento neuropsiquiátrico -   convulsões / psicose  |
| 8) Acometimento hematológico – plaquetopenia / anemia hemolítica / leucopenia / linfopenia<br><br>Valores encontrados no hemograma: Hb__ Reticulócitos _____ Plaquetas____ |

|  |
|--|
| Leucócitos_____ Linfócitos_____  |
| 9) Acometimento renal - Sumário de Urina: Proteínas_____   |
| Cilindros_____   |
| 10) FAN negativo positivo (valor:_____)  |
| 11) <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Anti-DNA negativo positivo (valor:_____)</li> <li>○ Anti-Sm negativo positivo (valor:_____)</li> <li>○ VDRL negativo positivo (valor:_____)</li> <li>○ Anticardiolipina IgM negativo positivo (valor:_____)</li> <li>○ Anticardiolipina IgG negativo positivo (valor:_____)</li> <li>○ Anticoagulante lúpico negativo positivo</li> <li>○ Complemento C3 (valor:_____)</li> <li>○ Complemento C4 (valor:_____)</li> <li>○ Complemento CH50 (valor:_____)</li> </ul> |





## ANEXO A – APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

SERVIÇO PÚBLICO FEDERAL  
 UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO  
 Comitê de Ética em Pesquisa

Of. N.º 092/2005-CEP/CCS Recife, 04 de Maio de 2005.

**Ref. Protocolo de Pesquisa n.º 132/2005-CEP/CCS**  
**Título "Aplicação dos critérios diagnósticos do lúpus eritematoso sistêmico em pacientes com hanseníase multibacilar."**

Senhor (a) Pesquisador (a):

Informamos que o Comitê de Ética em Pesquisa envolvendo seres humanos do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco CEP/CCS/UFPE registrou e analisou, de acordo com a Resolução nº 196/96 do Conselho Nacional de Saúde, o protocolo de pesquisa em epígrafe aprovando-o e liberando-o para início da coleta de dados em 04 de Maio de 2005.

Ressaltamos que ao pesquisador responsável deverá apresentar relatório ao final da pesquisa.

Atenciosamente,

Prof. Geraldo Bonco Lindoso Costa  
 Vice-Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa  
 CCS/UFPE

Ao  
 Dr. Gilson José Allain Teixeira Junior  
 Progr. de Pós-graduação de Medicina Tropical- CCS/ UFPE

---

Av. Prof. Moraes Rego, s/n Cid. Universitária, 50670-901, Recife - PE, Tel/fax: (81) 2126. 8588; cepccs@ufpe.br