

Autoanticorpos em pacientes com hanseníase, com e sem comprometimento articular, no Estado do Amazonas

S.L.E. Ribeiro^{1,2}, H.L.A. Pereira^{1,2}, N.P. Silva², E.I. Sato²

RESUMO

Objetivos: Determinar a frequência do fator reumatoide (FR-IgM), anticorpos antipeptídeos citrulinados cíclicos (anti-CCP), antinucleares (AAN), anticitoplasma de neutrófilos (ANCA), anticardiolipina (aCL) e anti- β_2 glicoproteína I (anti- β_2 GPI) em pacientes com hanseníase, com e sem comprometimento articular, avaliando a possível associação entre estes autoanticorpos e as manifestações articulares, a forma clínica, a reação hansênica, o tratamento com poliquimioterapia (PQT) e a alta. **Pacientes e Métodos:** 158 pacientes com hanseníase foram distribuídos em dois grupos; 73 pacientes com (Grupo I) e 82 sem comprometimento articular (Grupo II). Compuseram o Grupo III 129 indivíduos saudáveis. **Métodos:** aglutinação com partículas de látex para FR-IgM, imunofluorescência indireta para AAN e ANCA, e, ELISA para anti-CCP, aCL e anti- β_2 GPI. **Resultados:** Dentre 158 pacientes com hanseníase, 56 apresentavam a forma virchowiana (VV). A frequência de anticorpos anti-CCP, FR e AAN nos Grupos I e II foi semelhante à do Grupo III. ANCA não foi detectado em nenhum dos grupos. Anticorpos aCL foram mais frequentes nos pacientes com hanseníase (Grupos I e II) que em controles sadios (15,8% vs. 3,1%; $P < 0,001$), não sendo observada diferença entre Grupos I e II ($P = 0,67$). Anticorpos anti- β_2 GPI também foram mais frequentes nos pacientes que nos controles (46,2% vs. 9,4; $P < 0,001$), sem diferença significativa entre os Grupos I e II. Houve predomínio do isotipo IgM com relação ao IgG tanto para aCL (88% vs. 16%, $P = 0,001$), quanto para anti- β_2 GPI (97,3% vs. 12,3%, $P < 0,001$). Nenhum paciente apresentou manifestações sugestivas de trombose vascular. **Conclusão:** A frequência de anticorpos aCL e anti- β_2 GPI foi significativamente maior nos pacientes com hanseníase que nos controles saudáveis. Entretanto, a positividade dos demais autoanticorpos foi semelhante à dos controles. Não foi observada associação entre autoanticorpos e comprometimento articular, episódios reacionais, tratamento com PQT ou alta, nem com a forma clínica da hanseníase, exceto para anticorpos aCL que foram mais frequentes na forma clínica VV.

Palavras-chave: hanseníase, artrite, autoanticorpos, anticorpos anticardiolipina, anticorpos anti- β_2 -glicoproteína I.

INTRODUÇÃO

A hanseníase é uma doença infectocontagiosa causada pelo *Mycobacterium leprae*, responsável por um amplo espectro de manifestações clínicas que dependem da resposta imunológica do hospedeiro.¹ A doença é classificada com base em parâmetros imunológicos, histológicos e microbiológicos descritos por Ridley & Jopling.² Na forma tuberculoide, o hospedeiro apresenta resposta imunológica eficiente mediada por células, enquanto a forma virchowiana se caracteriza por imunidade humoral. Entre estes dois extremos, encontram-se as formas

intermediárias (*borderline*) que refletem variações graduais da resistência ao bacilo.²

O comprometimento articular na hanseníase é considerado a terceira manifestação mais frequente, após as dermatológicas e neurológicas. Manifestações articulares são relatadas em frequências variando de 1% até 78%.³⁻⁵ Essa grande variabilidade pode, eventualmente, ser atribuída à seleção dos pacientes. O quadro articular pode apresentar-se como poliartrite simétrica de pequenas e grandes articulações, simulando artrite reumatoide.^{5,6} Na hanseníase, a presença de autoanticorpos associados com manifestações sistêmicas semelhantes às encontradas

Recebido em 23/06/2009. Aprovado, após revisão, em 12/08/2009. Declaramos a inexistência de conflitos de interesse.

1. Disciplina de Reumatologia da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP).

2. Disciplina de Reumatologia da Universidade Federal do Amazonas.

Endereço para correspondência: Emília Inoue Sato. Disciplina de Reumatologia da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP). Rua Botucatu, 740. São Paulo, Brasil. CEP: 04023 900. Tel./fax: (11) 5579-6665 / 5576-4239. E-mail: eisato@unifesp.br

nas doenças reumáticas pode confundir o diagnóstico destas doenças.^{4,7,8}

Além da grande variabilidade da prevalência de diferentes autoanticorpos em pacientes com hanseníase referida na literatura, há poucos estudos correlacionando a presença de autoanticorpos com as manifestações articulares nessa doença.^{4,9,11,12}

Considerando que a hanseníase faz parte da lista de diagnósticos diferenciais de doenças reumáticas, este estudo foi elaborado para determinar a frequência de fator reumatoide (FR-IgM), anticorpos antipeptídeos citrulinados cíclicos (anti-CCP), antinucleares (AAN), anticitoplasma de neutrófilos (ANCA), anticardiolipina (aCL) e anti- β_2 glicoproteína I (anti- β_2 GPI) em pacientes com hanseníase, com ou sem comprometimento articular comparáveis quanto a idade, sexo e características relacionadas com a doença, e estudar a possível associação entre a presença destes autoanticorpos e comprometimento articular, forma clínica, reação hansênica, tratamento com poliquimioterapia (PQT) e alta.

PACIENTES E MÉTODOS

Foi realizado um estudo transversal e descritivo, incluindo 158 pacientes com diagnóstico de hanseníase que faziam acompanhamento regular no Ambulatório de Dermatologia e Venereologia da Fundação "Alfredo da Matta" (FUAM), na cidade de Manaus, no período de junho/2004 a outubro/2006. Todos os pacientes tinham diagnóstico de hanseníase de acordo com a classificação de Ridley & Jopling (1966).² A hanseníase foi classificada como: indeterminada (I), tuberculoide (TT), *borderline* tuberculoide (BT), *borderline borderline* (BB), *borderline* virchowiana (BV), e virchowiana (VV).

Durante o atendimento de rotina, os pacientes que referiram dor articular foram encaminhados para uma avaliação com duas reumatologistas (SLER e HLAP) realizando anamnese e exame físico detalhados para caracterizar o comprometimento articular e avaliar a presença de quaisquer outras manifestações clínicas. Os pacientes com doenças reumáticas ou artropatia neuropática foram excluídos do estudo. Foram solicitados exames adicionais aos pacientes com artropatia crônica, para excluir artrite reumatoide e espondiloartropatias soronegativas. O comprometimento articular foi classificado em: artrite (presença de edema e dor à palpação e movimentação articular) ou artralgia (presença de queixa de dor à palpação articular, porém sem outros sinais inflamatórios ao exame físico).

Inicialmente, foram identificados 76 pacientes com comprometimento articular relacionado com a hanseníase, constituindo o Grupo I. Posteriormente, foram selecionados 82 pacientes com hanseníase sem comprometimento articular

(Grupo II), comparáveis ao Grupo I quanto a faixa etária, distribuição de gênero e características da hanseníase. O Grupo III (Grupo-controle) foi formado por 129 indivíduos saudáveis, comparáveis aos grupos I e II quanto a faixa etária e sexo, recrutados entre profissionais de saúde, docentes, discentes e funcionários da FUAM, em Manaus (AM).

Dados referentes à hanseníase, obtidos por meio de entrevista e da revisão do prontuário, assim como os achados do exame clínico foram anotados em uma ficha-protocolo, e incluídos em um banco de dados informatizado (programa Excell, 2003, Microsoft®). Especificamente, foram feitos questionamento sobre antecedentes de trombose vascular (arterial ou venosa) a todos os pacientes e controles.

O estudo foi aprovado pelos Comitês de Ética da Fundação Alfredo da Matta (FUAM) – número 009/04 e da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP) – número 1.282/07 e todos os participantes assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

EXAMES LABORATORIAIS

Para a pesquisa de autoanticorpos, 20 mL de sangue venoso periférico foram coletados de todos os participantes. Após centrifugação, os soros foram divididos em alíquotas, congelados a - 70 °C no laboratório da FUAM e, posteriormente, analisados no laboratório da Disciplina de Reumatologia da UNIFESP.

A pesquisa semiquantitativa de FR-IgM foi realizada pela técnica de aglutinação de partículas de látex revestidas com imunoglobulina G, empregando o *kit* comercial RapiTex RF (Dade Behring, Marburgo, Alemanha) de acordo com as instruções do fabricante. Foram considerados positivos soros com título acima de 20 UI/mL.

Para a detecção de anti-CCP foi utilizado o *kit* comercial Immunoscan RA Anti-CCP2 (RA-96RT - Eurodiagnostica, Malmö, Suécia), de acordo com as instruções do fabricante, sendo considerados positivos os soros com resultados ≥ 25 U/mL.

A detecção de AAN foi feita pela técnica de imunofluorescência indireta (IFI) empregando um *kit* comercial (BION, Enterprises, Ltda, EUA), que utiliza células HEp-2 como substrato e anticorpo anti-imunoglobulina humana conjugado à fluoresceína, de acordo com as instruções do fabricante. A leitura foi feita por dois observadores experientes, sem conhecimento prévio da procedência dos soros.

Os soros positivos no teste de IFI para detecção de AAN foram, também, testados por imunodifusão dupla na tentativa de identificação da especificidade. A técnica foi realizada conforme padronização do laboratório de rotina. Resumi-

damente, a dupla difusão foi feita em lâminas com agarose, empregando, como fonte antigênica, extrato de baço de vitelo para detecção de anticorpos anti-U1-RNP, anti-Sm, anti-SS-A/Ro e anti-SS-B/La, e extrato de timo de coelho para detecção de anticorpos anti-Jo-1 e anti-Scl-70. Soros-padrão de especificidade conhecida foram empregados para comparação das linhas de precipitação.

Anticorpos anti-dsDNA também foram pesquisados em todos os soros positivos para AAN, pela a técnica de IFI empregando *Crithidia luciliae* como substrato. As lâminas foram preparadas *in house* a partir de uma cultura de 18 horas de *C. luciliae*, de acordo com a técnica padronizada no laboratório. Os soros foram testados na diluição inicial de 1:5 e a leitura foi feita em microscópio de fluorescência (Olympus BX50) com aumento de 400x.

A pesquisa de ANCA foi realizada por IFI empregando neutrófilos isolados de sangue periférico, fixados e permeabilizados conforme técnica *in house*, padronizada no laboratório.¹³ Todos os soros foram testados na diluição inicial de 1:20.

Anticorpos aCL foram pesquisados por ELISA, em placas preparadas *in house* de acordo com a padronização do laboratório, usando padrões internacionais (*Louisville APL Diagnostics, Inc, Doraville, Estados Unidos. Prod#LAPL-GM100 IgG/IgM Calibrators*). Foram considerados positivos para anticorpos aCL das classes IgG e IgM soros com resultados acima de 20 GPL e de 10 MPL, respectivamente. Estes valores foram obtidos mediante cálculo do percentil 95% de 200 amostras de doadores de sangue analisadas no mesmo laboratório.

Anticorpos anti- β_2 GPI dos isotipos G e M foram detectados por ELISA, utilizando *kits* comerciais (BINDAZYME Human Anti- β_2 GPI IgG e Anti- β_2 GPI IgM, *The Binding Site, Birmingham, UK*) de acordo com as instruções do fabricante. Foram considerados positivos os soros com resultados superiores a 20U/mL para anticorpos anti- β_2 GPI IgG e superiores a 10 U/mL para anticorpos anti- β_2 GPI IgM.

ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os dados foram analisados com o programa SPSS 15.0.1 (Chicago, EUA). Para a análise descritiva dos dados quantitativos, foram utilizados média, mediana, desvio-padrão (DP), valores mínimos e máximos para variáveis contínuas e proporções para as variáveis categóricas. Para comparações entre os grupos foi empregado o teste *t* de Student para as variáveis contínuas de distribuição normal, segundo o teste de Kolmogorov-Smirnov, e, para variáveis que não obedeceram à distribuição normal, os testes não paramétricos de Mann-Whitney e Kruskal Wallis. Para as variáveis categóricas, foram

utilizados: qui-quadrado de Pearson, teste exato de Fisher e teste binomial. Valores de $P < 0,05$ foram considerados estatisticamente significativos.

RESULTADOS

Dados Demográficos e Clínicos

A média de idade dos 158 pacientes com hanseníase foi de $39,9 \pm 15,2$ anos, sendo 113 (71,5 %) do sexo masculino e 45 (28,5%) do feminino ($P = 0,001$). Com relação à poliquimioterapia (PQT), 40,5% estavam em tratamento e 59,5% estavam de alta da PQT. Episódios reacionais estavam presentes em 36,7% dos pacientes no momento do estudo, sendo a forma VV a mais frequente, encontrada em 56 (35,4%) pacientes.

Os Grupos I e II mostraram-se homogêneos com relação aos dados demográficos e às características clínicas da hanseníase. Observamos que a reação do tipo eritema nodoso hansênico (ENH) foi a mais frequente nos dois grupos (Tabela 1).

Não houve diferença significativa na distribuição das formas clínicas entre os Grupos I e II ($P = 0,938$), sendo a forma VV a mais frequente em ambos (Figura 1).

Tabela 1

Características demográficas, tempo de doença, uso da poliquimioterapia (PQT) e episódios reacionais em pacientes portadores de hanseníase com e sem comprometimento articular (Grupos I e II)

Características dos pacientes (n = 158)	Grupo I n = 76 (48,1%)	Grupo II n = 82 (51,9%)	P
Sexo			
Masculino	51 (67,1)	62 (75,6)	0,237
Feminino	25 (32,9)	20 (24,4)	
Idade (anos)			
Média (DP)	39,8 (15,77)	40,06 (14,81)	0,716*
Tempo de doença			
Média (DP) em meses	39,4 (32,4)	32,2 (33,0)	0,124*
PQT			
Alta	50 (65,8)	44 (53,7)	0,121
Em tratamento	26 (34,2)	38 (46,3)	
Episódios reacionais			
Presentes	24 (31,6)	34 (41,5)	0,198
Ausentes	52 (68,4)	48 (58,5)	
Tipo de reação			
Tipo 1	7 (29,2)	8 (23,5)	0,570
Tipo 2	16 (66,7)	22 (64,7)	
Neurite isolada	1 (4,2)	4 (11,8)	

Teste qui-quadrado de Pearson.* Teste Mann-Whitney

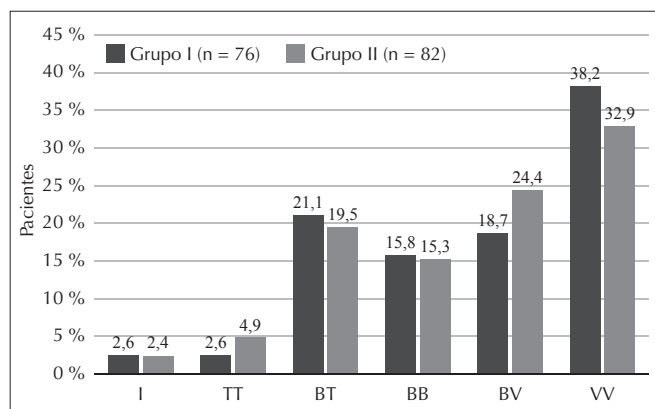


Figura 1. Distribuição das doenças reumatológicas entre 143 pacientes submetidos à terapia com anti-TNF.

Dos 76 pacientes com comprometimento articular (Grupo I), 61 (80,3%) apresentavam artrite e 15 (19,7%) artralgia. Os padrões de comprometimento articular mais frequentes foram poliartralgia (13/15) e poliartrose (46/61). Entre os 61 pacientes com artrite 65,6% não estavam em reação no momento do estudo.

Dos 129 controles, 59,7% eram do sexo masculino e 40,3% do sexo feminino, com média de idade de $40,9 \pm 14,1$ anos. A idade e a distribuição de sexos deste grupo foram semelhantes às dos grupos I e II ($P = 0,611$ e $P = 0,057$, respectivamente).

EXAMES LABORATORIAIS

A pesquisa de FR-IgM foi positiva em apenas dois (1,2%) dos 158 pacientes com hanseníase, com títulos de 80 e 160 UI/mL. Os dois pacientes que apresentavam FR-IgM pertenciam ao Grupo I, sendo ambos do sexo masculino e com poliartrose. No grupo-controle, três dos 129 (2,3%) indivíduos saudáveis apresentaram FR-IgM, sendo dois em baixo título (80 UI/mL) e um com título alto (1.280 UI/mL). Não foi observada diferença significativa na frequência de FR-IgM entre os três grupos ($P = 0,357$).

Anticorpos anti-CCP foram positivos em apenas 4 (2,5%) pacientes, com títulos variando de 27 a 34 U/mL, nenhum dos quais apresentava comprometimento articular. Os quatro pacientes positivos eram do sexo masculino, sendo um com a forma clínica VV e três com a forma *borderline* (BV, BB e BT). Por ocasião do estudo, dois desses pacientes estavam em reação e faziam uso de prednisona e três estavam em alta do tratamento com PQT. Para anticorpos anti-CCP foram testados 89 soros do Grupo III, sendo três positivos (3,4%), dois com

títulos baixos a moderados (44 e 53 U/mL) e o terceiro com alto título (1827 U/mL). AAN foram positivos em seis (3,8%) dos 158 pacientes com hanseníase (2,6% no Grupo I e 4,9% no Grupo II) e em oito (6,2%) dos 129 do Grupo III. O padrão nuclear pontilhado fino, com títulos entre 1/80 e 1/320, foi visto no soro dos seis pacientes e sete controles. Um controle apresentou o padrão envelope nuclear com título de 1/640. Quanto à classificação da hanseníase dos pacientes positivos para AAN, um apresentava a forma clínica VV, quatro a forma *borderline*, e um a forma TT. Três destes pacientes apresentavam episódios reacionais.

Em nenhum dos soros de pacientes ou controles saudáveis, positivos para AAN por IFI, foi identificada especificidade conhecida, uma vez que não foram observadas linhas de precipitação nos testes de imunodifusão dupla e os soros foram negativos para anticorpos anti-dsDNA.

Nenhum soro de paciente com hanseníase ou controle apresentou positividade para ANCA.

Com relação a anticorpos antifosfolípidos (aFL), os Grupos I e II não diferiram quanto à frequência de anticorpos aCL ($P = 0,67$) ou anticorpos anti- β_2 GPI ($P = 0,50$). Entretanto, a prevalência de anticorpos aCL e anti- β_2 GPI foi significativamente maior nos pacientes com hanseníase (Grupos I e II) que nos controles saudáveis (15,8% vs. 3,1%; $P < 0,001$ e 46,2% vs. 9,4%; $P < 0,001$, respectivamente).

Setenta e sete (48,7%) dos 158 pacientes com hanseníase apresentavam pelo menos um dos anticorpos aFL estudados (aCL e/ou anti- β_2 GPI) positivo. Considerando os 158 pacientes com hanseníase, observamos diferença na distribuição das formas clínicas entre aqueles positivos e negativos para anticorpos aCL ($P = 0,002$). Nos pacientes com anticorpos aCL, a forma VV foi mais frequente (72%) do que as demais formas ($P = 0,001$), enquanto naqueles negativos para anticorpos aCL não houve predomínio de uma forma clínica. Não foi observada diferença na distribuição das formas clínicas entre os pacientes positivos e negativos para anticorpos anti- β_2 GPI ($P = 0,088$).

Não houve diferença na presença de anticorpos aFL em pacientes com ou sem episódios reacionais, tanto para aCL (19,0% vs. 14,0%; $P = 0,41$) quanto para anti- β_2 GPI (51,7% vs. 43%; $P = 0,28$). Entretanto, considerando os 58 pacientes que estavam em reação, encontramos diferença significativa nas proporções dos tipos de reação entre pacientes positivos e negativos para anticorpos aCL ($P = 0,028$). Todos os pacientes positivos para anticorpos aCL apresentavam reação do tipo ENH, enquanto entre os negativos, ENH foi encontrado em 57,4%. Nos pacientes com anticorpos anti- β_2 GPI, essa diferença não foi encontrada ($P = 0,17$).

A presença de anticorpos aCL e anti- β_2 GPI não diferiu entre pacientes em alta e pacientes em tratamento específico com PQT (13,8 % vs. 18,8 %; $P = 0,40$ e 52,1% vs. 37,5%; $P = 0,07$, respectivamente).

Títulos acima de 40 U/mL foram observados em 80% (20/25) dos pacientes com anticorpos aCL, em 35,6% (26/73) dos pacientes com anticorpos anti- β_2 GPI e em nenhum dos controles saudáveis. Os valores médios de anticorpos aFL nos pacientes com hanseníase (Grupos I e II) foram de 57 GPL e 56 MPL para anticorpos aCL e de 112 U/mL para IgG e 94 U/mL para IgM para anticorpos anti- β_2 GPI.

Com relação aos anticorpos aFL (aCL e anti- β_2 GPI), o isotipo IgM foi o mais frequente tanto nos pacientes com hanseníase quanto nos controles. Dos 25 pacientes positivos para anticorpos aCL, 88% apresentavam o isotipo IgM e 16% o IgG ($P < 0,001$). Os quatro indivíduos saudáveis positivos para aCL apresentavam anticorpos do isotipo IgM. Dos 73 pacientes positivos para anticorpos anti- β_2 GPI, 97,3% apresentavam o isotipo IgM e 12,3% o IgG ($P < 0,001$). Entre os controles, 90% dos anticorpos anti- β_2 GPI eram IgM e 10%, IgG ($P < 0,001$).

A Tabela 2 mostra a frequência dos diferentes autoanticorpos nos Grupos I, II e III.

Nenhum paciente ou controle tinha antecedentes de trombose arterial ou venosa.

DISCUSSÃO

O Brasil tem a segunda maior prevalência de hanseníase no mundo.¹⁴ A hanseníase faz parte da lista de diagnósticos dife-

renciais das doenças reumáticas, uma vez que os autoanticorpos e as manifestações articulares e sistêmicas podem estar presentes em ambas as situações. O presente estudo foi realizado com pacientes ambulatoriais, em um centro de referência para atendimento de hanseníase no estado do Amazonas, incluindo um grande número de pacientes com ou sem comprometimento articular, com as diversas formas clínicas e em diferentes estágios da doença. A escolha do grupo-controle composto por indivíduos saudáveis residentes na mesma região, foi orientada pela possibilidade dos habitantes de regiões mais expostas a infecções apresentarem maior positividade para algum autoanticorpo.¹⁵

Na literatura, não foi encontrado nenhum estudo com desenho semelhante ao do presente trabalho. Os poucos estudos que avaliaram queixas reumáticas incluíram manifestações como entesites e eritema nodoso hansênico, além de artrite e artralgia.^{4,9,11,12} e somente dois estudos avaliaram um conjunto de autoanticorpos, mas sem avaliar a correlação com o comprometimento articular.^{16,17}

Em nosso estudo, o comprometimento articular foi predominantemente poliarticular e a maioria dos pacientes não estava em reação, à semelhança do encontrado por outros autores.^{4,10,12}

No presente estudo, 80 dos 158 (50,6%) pacientes com hanseníase apresentaram positividade para pelo menos um dos autoanticorpos testados. A frequência de FR-IgM, anti-CCP, AAN e ANCA entre os pacientes com hanseníase foi baixa e semelhante à do grupo-controle. Entretanto, a prevalência de anticorpos aCL e anti- β_2 GPI foi significativamente maior entre os pacientes com hanseníase que nos controles. Não foi

Tabela 2

Frequência dos diferentes autoanticorpos estudados em pacientes com hanseníase com (Grupo I) e sem comprometimento articular (Grupo II) e controles saudáveis (Grupo III)

AUTOANTICORPOS	Grupo I (n = 76)		Grupo II (n = 82)		Grupo III (n = 129)		P
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	
FR-IgM	2	(2,6)	0	(0,0)	3	(2,3)	0,357
Anti-CCP	0	(0,0)	4	(4,9)	3	(3,4) *	0,169
AAN	2	(2,6)	4	(4,9)	8	(6,2)	0,519
ANCA	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	
aCL-GPL	1	(1,3)	3	(3,7)	0	(0,0)	
aCL-MPL	12	(15,8)	10	(12,2)	4	(3,1)	
aCL	13	(17,1)	12	(14,6)	4	(3,1)	0,002
Anti- β_2 GPI IgG	4	(5,3)	5	(6,1)	1	(0,9)**	
Anti- β_2 GPI IgM	33	(43,4)	38	(46,3)	9	(8,5)**	
anti- β_2 GPI	33	(43,4)	40	(48,8)	10	(9,4)**	< 0,001

Anti-CCP = anticorpos antipeptídeos citrulinados cíclicos; IgM FR = fator reumatoide; AAN = Anticorpos antinucleares; ANCA = Anticorpos anticitoplasma de neutrófilos; aCL = Anticorpos anticardiolipina; anti- β_2 GPI = Anticorpos anti- β_2 glicoproteína I. n = 89* n = 106**

encontrada associação entre a presença de qualquer dos autoanticorpos estudados e o comprometimento articular relacionado com a hanseníase.

Vários estudos apontam maior frequência de algum autoanticorpo na hanseníase, havendo, porém, uma grande variabilidade quanto ao percentual verificado.^{4,12,16-24}

Essa variabilidade pode ser atribuída às diferenças dos critérios de seleção dos pacientes, no *background* genético da população estudada e nas técnicas usadas para detecção dos autoanticorpos. Deve-se levar em conta, também, a possibilidade da existência concomitante de outras doenças infecciosas em algumas casuísticas.¹⁵

Os autoanticorpos têm sido relatados predominantemente na hanseníase VV, forma multibacilar, que apresenta marcada resposta imunológica humoral. Na forma tuberculoide, paucibacilar, a resposta imunológica celular é eficiente e a presença de autoanticorpos é menos frequente.²⁵ Entretanto, a origem dos autoanticorpos na hanseníase e em outras doenças infecciosas crônicas ainda não é bem estabelecida, podendo ser devida à ativação policlonal das células B por componentes da bactéria,^{26,27} presença de reação cruzada entre antígenos bacterianos e autoantígenos,^{4,21} ou, à lesão tecidual crônica e exposição de antígenos habitualmente ocultos.

Neste estudo, a baixa prevalência de FR-IgM nos pacientes com hanseníase não permitiu analisar associações ao estado reacional ou à forma clínica. Na literatura, a prevalência de FR-IgM em pacientes com hanseníase é bastante variada. Frequências entre 28 e 58%, principalmente na forma clínica VV, foram referidas por diversos autores,^{9,10,12,18} entretanto, frequências menores que 6%, semelhantes aos nossos resultados, também têm sido reportadas.^{11,20-21} Alguns autores encontraram associação entre FR-IgM e artrite,^{9,28} dado este não corroborado por vários outros estudos,^{4,10-12} inclusive este.

Anticorpos anti-CCP são considerados ser altamente específicos para o diagnóstico de artrite reumatoide,²⁹ porém há relativamente poucos estudos avaliando a presença de anti-CCP nas doenças infecciosas. Anticorpos anti-CCP foram encontrados em pacientes com hepatite C em frequências de até 8,8%.^{30,31} Em dois estudos independentes, anticorpos anti-CCP foram encontrados em frequências relativamente altas, 32% e 37%, em pacientes com tuberculose ativa, sem associação ao comprometimento articular.^{32,33}

Em nosso estudo, encontramos baixa frequência de anticorpos anti-CCP em pacientes com hanseníase ou sem associação ao comprometimento articular.³⁴ Esses dados corroboram os resultados de Guedes-Barbosa *et al.*³⁵ que também encontraram baixa frequência de anticorpos anti-CCP na hanseníase. Entretanto, esses autores avaliaram apenas 64 pacientes, sem

referência ao comprometimento articular e sem inclusão de um grupo-controle saudável.

Observamos uma baixa frequência de AAN nos pacientes com hanseníase, semelhante à dos controles sadios e sem associação ao comprometimento articular. Embora nosso resultado contraste com a alta positividade relatada por alguns autores,^{12,26} assemelha-se ao referido em diversos trabalhos.^{4,11,21,22} Salientamos que, com exceção do estudo de Dacas *et al.*¹² que envolveu 120 pacientes, os demais apresentavam uma casuística pequena, com menos de 60 pacientes.

Em nosso estudo, a pesquisa de anticorpos anti-dsDNA e anticorpos contra antígenos nucleares extraíveis foi negativa tanto nos pacientes com hanseníase como nos controles saudáveis. Nos estudos onde estes anticorpos foram identificados, foi empregada a técnica de ELISA, que apresenta maior sensibilidade, porém, cuja especificidade depende do conjunto de reagentes, principalmente do antígeno utilizado.^{16,17}

Com relação à forma clínica da hanseníase, Miller *et al.*²¹ encontraram maior percentual de AAN nas formas bacilíferas, em contraste com os resultados de Bonfá *et al.*²⁶ que mostraram maior positividade na forma paucibacilar. Há, também, estudo mostrando frequência semelhante nas duas formas clínicas.¹² Alguns autores relataram maior prevalência de AAN em pacientes com episódios reacionais tipo ENH.²¹ Em nosso estudo, a baixa positividade de AAN não permitiu análise com relação à forma clínica e aos episódios reacionais.

Não observamos presença de ANCA nos soros dos pacientes com hanseníase nem dos controles saudáveis, corroborando estudos anteriores.^{16,36} Entretanto, alguns autores relataram presença de ANCA, variando de 5% a 32%, em pacientes com hanseníase.^{7,17,24, 27,37} Recentemente, foi sugerido que a pesquisa de ANCA, recomendada nos países desenvolvidos, como exame adicional nos casos de vasculites pauci-imunológicas, como granulomatose de Wegener, síndrome de Churg Strauss e poliarterite nodosa, não deveria ser realizada em regiões com alta prevalência de doenças infecciosas, como malária, hanseníase e tuberculose.³⁸ A justificativa para essa recomendação foi de que o teste pode ser positivo em 19% a 32% dos pacientes com essas infecções. A ausência deste anticorpo em nosso trabalho, no qual foi avaliado um bom número de pacientes com hanseníase e controles saudáveis residentes em uma região endêmica para essas doenças, não corrobora esta afirmação.

Na vigência de um processo infeccioso, os anticorpos antifosfolípidos poderiam ser induzidos por leves distúrbios de regulação da imunidade humoral e celular, ou, alternativamente, seu desenvolvimento poderia ser decorrente da exposição de antígenos fosfolípidicos durante o processo inflamatório subsequente à infecção. Atualmente, a hipótese mais aceita

para o surgimento desses anticorpos nos processos infecciosos é de que as infecções constituem um gatilho para a indução de aFL patogênicos em indivíduos geneticamente predispostos.^{39,40} Nesse caso, peptídeos de origem bacteriana ou viral, de sequência homóloga a peptídeos da molécula de β_2 GPI seriam apresentados a linfócitos T que estimulariam linfócitos B a produzir anticorpos contra a sequência heteróloga, os quais reagiriam de modo cruzado com a β_2 GPI do indivíduo.^{40,41}

Encontramos presença de anticorpos aCL dependentes do cofator β_2 GPI (15,8%) menor que a relatada por outros autores (29% a 98%), que também utilizaram a técnica de ELISA.^{19,23,39,42-47} Maior frequência de anticorpos aCL foi observada nos pacientes com a forma multibacilar VV, como já referido em vários estudos.^{19,23,44,45,47} Observamos títulos acima de 40 U/mL em 80% dos pacientes com hanseníase positivos para anticorpos aCL, em concordância com estudos anteriores.^{23,47}

Corroborando estudos anteriores,²³ observamos, também, predomínio do isotipo IgM para anticorpos aCL de pacientes com hanseníase. Não encontramos associação entre presença de anticorpos aCL e comprometimento articular ou episódios reacionais. Entretanto, observamos que todos os pacientes que estavam em reação e eram positivos para anticorpos aCL, apresentavam reação do tipo ENH. Na literatura, encontramos apenas um estudo que avaliou poucos pacientes, todos com a forma clínica *borderline*, na qual a presença de altos títulos de aCL estava associada ao risco aumentado de surtos reacionais.⁴²

Alguns estudos sugerem que os anticorpos contra a β_2 GPI sejam marcadores mais específicos de síndrome antifosfolípideo (SAF), apresentando maior associação com as complicações típicas da SAF e menor frequência nas doenças infecciosas.⁴⁸ Entretanto, na hanseníase, os anticorpos anti- β_2 GPI já foram encontrados em até 89% dos pacientes.³⁹

Em nosso estudo, encontramos alta prevalência de anticorpos anti- β_2 GPI nos pacientes com hanseníase (46,2%), sem associação a uma dada forma clínica. O isotipo IgM foi o mais frequentemente encontrado, à semelhança do referido por outros autores.^{23,39} Entretanto, Arvieux *et al.*,⁴⁵ estudando pacientes multibacilares da forma VV, não encontraram

predomínio de um isotipo. Da mesma forma que para outros anticorpos, não encontramos associação entre a presença de anti- β_2 GPI e o comprometimento articular, episódios reacionais ou tipo de reação.

Embora haja estudos referindo maior prevalência de anticorpos aCL que de anticorpos anti- β_2 GPI na hanseníase,^{19,43} em nosso estudo, a frequência de anti- β_2 GPI foi maior, dado esse de acordo com os resultados de Loizou *et al.*³⁹ Esses autores reportaram predomínio do isotipo IgA nos testes para anticorpos aCL e do isotipo IgM para anticorpos anti- β_2 GPI. Em nosso estudo, o isotipo IgA não foi avaliado e o isotipo IgM foi o mais frequente nos dois testes.

No presente trabalho, 84% dos pacientes com hanseníase positivos para anticorpos aCL apresentavam, concomitantemente, anticorpos anti- β_2 GPI, e, entre esses, 71% apresentavam ambos os anticorpos do isotipos IgM em títulos acima de 40 U/mL. Apesar da alta frequência de aFL, corroborando dados da literatura, não encontramos associação entre presença desses anticorpos e manifestações trombóticas.^{23,39,45,46} Conquanto haja alguns relatos de casos associando anticorpos aCL do isotipo IgM a fenômenos trombóticos em pacientes com hanseníase,^{49,50} é possível que estes casos sejam simples coincidência, pois o significado clínico destes anticorpos ainda não está claro nesta doença.

Em conclusão, a frequência de FR, ANCA, AANs e anticorpos anti-CCP em pacientes com hanseníase foi baixa e sem associação ao comprometimento articular, forma clínica ou presença de episódios reacionais. Encontramos alta prevalência de anticorpos aCL e, principalmente, anti- β_2 GPI em pacientes com hanseníase, com predomínio do isotipo IgM; entretanto, sem associação a manifestações trombóticas. É possível que a presença de aFL na hanseníase constitua, simplesmente, mais um marcador de autoimunidade. Seria interessante um estudo com acompanhamento longitudinal em pacientes com hanseníase para avaliar a persistência destes autoanticorpos, bem como o estudo da especificidade fina destes anticorpos em comparação com aqueles encontrados na síndrome antifosfolípideos.