

# Dermatologia Tropical



**Sinésio Talhari**  
**Walter Belda Junior**  
**Carolina Chrusciak Talhari Cortez**  
**Heitor de Sá Gonçalves**

# **Dermatologia Tropical**



**SAL**  
SERVICO DE ATENDIMENTO  
AO LEITOR  
Tel.: 08000267753

[www.atheneu.com.br](http://www.atheneu.com.br)



(21) 99165-6798 [Facebook.com/editoraatheneu](https://www.facebook.com/editoraatheneu) [Twitter.com/editoraatheneu](https://twitter.com/editoraatheneu) [Youtube.com/atheneueditora](https://www.youtube.com/atheneueditora)

# Dermatologia Tropical

## **Editores**

Sinésio Talhari

Walter Belda Junior

Carolina Chrusciak Talhari Cortez

Heitor de Sá Gonçalves

## **Homenagem**

Carlos da Silva Lacaz

## **Prefácio**

Vidal Haddad Junior



Rio de Janeiro • São Paulo  
2022

EDITORA ATHENEU

São Paulo — Rua Maria Paula, 123 – 18º andar  
Tel.: (11) 2858-8750  
E-mail: [atheneu@atheneu.com.br](mailto:atheneu@atheneu.com.br)

Rio de Janeiro — Rua Bambina, 74  
Tel.: (21) 3094-1295  
E-mail: [atheneu@atheneu.com.br](mailto:atheneu@atheneu.com.br)

PRODUÇÃO EDITORIAL: Equipe Atheneu

CAPA: Equipe Atheneu

DIAGRAMAÇÃO: Know-How Editorial

**CIP-Brasil. Catalogação na Publicação  
Sindicato Nacional dos Editores de Livros, RJ**

D478

Dermatologia tropical / editores Sinésio Talhari ...[et al.] ; prefácio Vidal Haddad Junior. - 1. ed. - Rio de Janeiro : Atheneu, 2022.  
: il. ; 28 cm.

Homenagem: Carlos da Silva Lacaz.  
Inclui bibliografia e índice  
ISBN 978-65-5586-538-7

1. Dermatologia. 2. Pele - Doenças. 3. Pele - Cuidado e higiene. I. Talhari, Sinésio.  
II. Haddad Junior, Vidal.

22-77751

CDD: 616.5

CDU: 616.5

Gabriela Faray Ferreira Lopes – Bibliotecária – CRB-7/6643

13/05/2022 17/05/2022

TALHARI, S.; BELDA JUNIOR, W.; CORTEZ, C. C. T.; GONÇALVES, H. S.

*Dermatologia Tropical*

# Sobre os editores

## **Sinésio Talhari**

Professor do Programa de Pós-Graduação da Fundação de Medicina Tropical do Amazonas (Mestrado e Doutorado). Dermatologista da Fundação de Dermatologia e Venereologia “Alfredo da Matta”.

## **Walter Belda Junior**

Livre-Docente em Dermatologia pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP). Livre-Docente em Dermatologia pela Faculdade de Ciências Médicas (FCM) da Universidade Estadual de Campinas (Unicamp). Doutor em Dermatologia pela FMUSP. Membro da Academia de Medicina de São Paulo. Professor Associado do Departamento de Dermatologia da FMUSP. Responsável pelo Ambulatório de Micoses Profundas da Divisão de Dermatologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP). Líder do Grupo de Dermatologia Infecçiosa, Parasitária e Inflamatória do Laboratório de Patologia de Moléstias Infeciosas (LIM-50) do HCFMUSP. Chefe de Grupo – Serviço de Dermatologia do Hospital Alemão Oswaldo Cruz – Vergueiro.

## **Carolina Chrusciak Talhari Cortez**

Pesquisadora Titular em Dermatologia da Fundação Alfredo da Matta de Dermatologia. Professora Adjunta de Dermatologia da Universidade do Estado do Amazonas (UEA).

## **Heitor de Sá Gonçalves**

Dermatologista. Doutor em Farmacologia. Professor Associado de Dermatologia da Universidade Estadual do Ceará (UECE). Diretor Geral do Centro de Dermatologia Dona Libânia – Governo do Estado do Ceará.

# Sobre os colaboradores

## **Adriana Lúcia Mendes**

Professora Doutora do Departamento de Clínica Médica da Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” (Unesp). Campus Botucatu.

## **Alberto Eduardo Cox Cardoso**

Professor Emérito de Dermatologia da Escola de Ciências Médicas da Universidade de Ciências da Saúde de Alagoas (Uncisal). Chefe do Serviço de Dermatologia do Hospital Universitário Professor Alberto Antunes da Universidade Federal de Alagoas (UFAL).

## **Alberto Oiticica Cardoso**

Professor de Dermatologia da Universidade Federal de Alagoas (UFAL). Mestrado em Dermatologia pela Faculdade de Dermatologia da Universidade de São Paulo (FMUSP).

## **Aldejane Gurgel de Amorim Rodrigues**

Preceptora de Dermatologia do Hospital Universitário Osvaldo Cruz da Universidade de Pernambuco (UPE). Médica Dermatologista do Setor de Colposcopia e Trato Genital Inferior do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco (UFPE).

## **André Avelino Costa Beber**

Dermatologista. Mestrado em Medicina. Professor de Dermatologia da Universidade Federal de Santa Maria (UFSM). Chefe do Serviço de Dermatologia da UFSM.

## **André Luiz Rosseto**

Dermatologista. Ex-Presidente da Sociedade Brasileira de Dermatologia (SBD) – Regional de Santa Catarina/SBD-SC, biênio 2013-2014. Professor da Disciplina de Dermatologia e Internato Médico da Universidade do Vale do Itajaí (Univali), Itajaí-SC. Coordenador dos Programas de Hanseníase e Leishmaniose Tegumentar Americana da Secretaria da Saúde do Município de Itajaí-SC. Mestrando em Oncologia pelo A.C. Camargo Cancer Center – São Paulo.

## **Anette Chrusciak Talhari**

Dermatologista. Doutora em Medicina Tropical pela Universidade Estadual do Amazonas (UEA).

## **Antônio Pedro Mendes Schettini**

Dermatologista, Dermatopatologista – Fundação de Dermatologia Tropical e Venereologia “Alfredo da Matta”, Manaus, Amazonas.

## **Achiléa Cândida Lisboa Bittencourt**

Professora Emérita da Universidade Federal da Bahia (UFBA). Pesquisadora Sênior do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq). Doutora em Anatomia Patológica pela UFBA.

## **Arival Cardoso de Brito**

Doutor e Livre-Docente em Dermatologia pela Universidade Federal do Pará (UFPA). Preceptor da Residência de Dermatologia do Serviço de Dermatologia da UFPA. Responsável pelo Serviço de Dermatopatologia da UFPA.

**Bernardo Gontijo**

Professor Titular de Dermatologia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais (FM/UFMG).

**Carmélia Matos Santiago Reis**

Dermatologista. Membro Titular da Sociedade Brasileira de Dermatologia (SBD)/Sociedade Brasileira de Cirurgia Dermatológica (SBCD)/Sociedade Brasileira de Micologia (SBMy)/American Academy of Dermatology (AAD)/European Academy of Dermatology and Venereology (EADV). Doutora em Dermatologia pela Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ). Mestrado em Dermatologia pela Universidade Federal Fluminense (UFF). Presidente (atual) e Membro da Comissão de Ensino da Sociedade Brasileira de Dermatologia (SBD) (2013-2020). Coordenadora do Programa de Residência Médica/Dermatologia/Coreme/HRAN/SES – DF. Coordenadora dos Cursos de Pós-Graduação e Extensão da ESCS/FEPECS/SES/DF. Preceptora de Micologia Médica do Hospital Universitário de Brasília da Universidade de Brasília (HUB/UnB). Docente dos Cursos de Graduação, Mestrado Profissional/Acadêmico da ESCS/FEPECS/SES/DF.

**Ceuci de Lima Xavier Nunes**

Médica Infectologista. Professora Adjunta da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública. Doutora em Medicina e Saúde pela Universidade Federal da Bahia (UFBA). Diretora Geral do Instituto Couto Maia (Icom) – Secretaria de Saúde do Estado da Bahia (Sesab).

**Clarisse Zaitz**

Dermatologista. Mestre e Doutora em Dermatologia pela Universidade Federal de São Paulo (Unifesp). Professora Adjunta da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo (FCMSCSP). Médica Voluntária do Setor de Dermatoses Infecciosas da Clínica de Dermatologia do Hospital da Santa Casa de São Paulo.

**Cláudia Elise Ferraz Silva**

Dermatologista. Mestrado e Doutorado em Medicina Tropical pela Universidade Federal de Pernambuco (UFPE). Professora de Dermatologia da UFPE.

**Cláudia Márcia de Resende Silva**

Especialista em Dermatologia e Pediatria. Mestrado em Dermatologia pela Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG). Médica do Ambulatório de Dermatologia Pediátrica do Serviço de Dermatologia do Hospital das Clínicas (HC) da UFMG.

**Daniela da Pieve**

Residente de Dermatologia na Universidade Federal de Santa Maria (UFSM).

**Diana Stohmann Mercado**

Dermatologista.

**Edgar M. de Carvalho Filho**

Pesquisador do Instituto Gonçalo Moniz (Fiocruz-Bahia). Professor Titular aposentado de Clínica Médica da Universidade Federal da Bahia (UFBA). Professor Titular aposentado de Imunologia da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública. Pesquisador Associado do Serviço de Imunologia do Hospital Universitário “Professor Edgard Santos”. Professor Adjunto do Weill Cornell Medical College e da University of Iowa, EUA.

**Eduardo Mastrangelo Marinho Falcão**

Dermatologista. Mestrado em Medicina Tropical pelo Instituto Oswaldo Cruz (IOC)/Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz).

**Eugênio G. M. Reis Filho**

Médico Dermatologista. Membro Titular da Sociedade Brasileira de Dermatologia (SBD). Docente na Disciplina de Dermatologia da Universidade Católica de Brasília (UCB). *Staff* no Serviço de Dermatologia do Hospital Regional da Asa Norte (HRAN) – Secretaria de Estado de Saúde do Distrito Federal (SES/DF).

**Everton Carlos Siviero do Vale**

Preceptor de Residência Médica em Dermatologia, Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (HC-UFGM). Coordenador dos Ambulatórios de Dermatoses Bolhosas Autoimunes e de Colagenoses, Serviço de Dermatologia do HC-UFGM. Professor aposentado de Dermatologia, Departamento de Clínica Médica da UFGM. Mestrado em Dermatologia pela UFGM.

**Francisca Regina de Oliveira Carneiro**

Professora Titular de Dermatologia da Universidade do Estado do Pará (UEPA). Doutorado em Medicina pela Universidade Federal de São Paulo (Unifesp).

**Gerson Oliveira Penna**

Médico Dermatologista. Pesquisador Pleno da Universidade de Brasília (UnB). Doutorado em Medicina Tropical. Pós-Doutorado em Saúde Pública.

**Giovanna Saboia Orrico**

Médica Infectologista da Universidade Federal da Bahia (UFBA). Especialização em Controle de Infecção Hospitalar.

**Guilherme Camargo Julio Valinoto**

Dermatologista. Aperfeiçoando em Dermatoses Infecciosas na Clínica de Dermatologia do Hospital da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo.

**Gustavo Uzêda Machado**

Dermatologista. Pesquisador Associado do Serviço de Imunologia do Hospital Universitário Professor Edgard Santos da Universidade Federal da Bahia (HUPES/UFBA).

**Hélio Amante Miot**

Professor Associado (Livre-Docente) do Departamento de Dermatologia da Faculdade de Medicina de Botucatu (FMB), da Universidade Estadual Paulista (Unesp).

**Horácio Friedman**

Professor Sênior do Departamento de Patologia da Universidade Federal de Brasília (UnB). Membro do Grupo Cooperativo de Pesquisa sobre o Fogo Selvagem.

**Iphis Tenfuss Campbell**

Professor Sênior do Departamento de Dermatologia da Universidade Federal de Brasília (UnB). Membro da Academia de Medicina de Brasília. Membro do Grupo Cooperativo de Pesquisa sobre o Fogo Selvagem.

**Isabelle Carvalho de Assis**

Médica-Residente em Dermatologia no Centro Universitário Saúde ABC (Faculdade de Medicina do ABC).

**Jane Tomimori**

Professora Titular e Chefe do Departamento de Dermatologia da Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo (EPM/Unifesp).

**João Luiz Costa Cardoso**

Médico aposentado do Hospital Vital Brazil – Instituto Butantan – São Paulo. Médico Dermatologista pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP). Diretor aposentado do Hospital Vital Brazil, Instituto Butantan.

**João Renato Vianna Gontijo**

Preceptor voluntário do Serviço de Dermatologia do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (HC-UFMG). *Fellow* pela Oregon Health and Science University, Portland, EUA.

**John Verrinder Veasey**

Doutorado em Ciências Médicas pela Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo (FCMSCSP). Professor Assistente da FCMSCSP. Responsável pelo Laboratório de Micologia e Setor de Dermatoses Infecciosas da Clínica de Dermatologia do Hospital da Santa Casa de São Paulo.

**José Carlos Gomes Sardinha**

Dermatologista. Fundação Alfredo da Matta, Manaus.

**Josemir Belo dos Santos**

Dermatologista.

**Larissa Reghelin Comazzetto**

Residente de Dermatologia na Universidade Federal de Santa Maria (UFSM).

**Ligia Rangel Barboza Ruiz**

Dermatologista. Mestre em Microbiologia pela Universidade de São Paulo (USP). Médica Voluntária do Setor de Dermatoses Infecciosas da Clínica de Dermatologia do Hospital da Santa Casa de São Paulo.

**Lucas Pedreira de Carvalho**

Professor Adjunto de Imunologia da Universidade Federal da Bahia (UFBA). Coordenador do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, UFBA. Pesquisador do Instituto Gonçalo Moniz (Fiocruz-Bahia). Pesquisador Associado do Serviço de Imunologia do Hospital Universitário Professor Edgard Santos, UFBA.

**Luma Além Martins**

Médica Residente da Dermatologia. Membro Titular da Sociedade Brasileira de Dermatologia (SBD). Médica de Emergência no Hospital Regional de Planaltina (HRPL) – Secretaria de Saúde (SES)/DF.

**Marcel Heibel**

Urologista. Professor Doutor da Universidade do Estado do Amazonas (UEA) e Fundação Alfredo da Matta, Manaus.

**Marcelo Távora Mira**

Professor Titular do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Escola de Medicina da Pontifícia Universidade Católica do Paraná (PUCPR). Doutorado pela McGill University de Montreal, Canadá.

**Marciela Carard**

Dermatologista.

**Marcos César Florian**

Mestrado e Doutorado. Médico do Departamento de Dermatologia da Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo (Unifesp).

**Maria Araci de Andrade Pontes**

Dermatologista do Centro de Dermatologia Dona Libânia. Professora da Disciplina de Dermatologia da Faculdade de Medicina da Universidade Estadual do Ceará (UFC). Doutorado em Farmacologia Clínica pela UFC.

**Maria Salomé Cajas Garcia**

Dermatologista.

**Mariane Martins de Araújo Stefani**

Professora Titular de Imunologia do Instituto de Patologia Tropical e Saúde Pública da Universidade Federal do Ceará (UFC).

**Marília Marufuji Ogawa**

Professora Adjunta do Departamento de Dermatologia da Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo (EPM/Unifesp).

**Martin Sanguenza Acosta**

Professor de Dermatologia e Patologia. Hospital Obrero.

**Milton Ozório Moraes**

Doutor em Biologia Celular e Molecular pela Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz). Pesquisador em Saúde Pública pela Fiocruz. Professor Adjunto da Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ).

**Mônica Nunes de Souza Santos**

Mestrado e Doutorado em Medicina Tropical. Professora Adjunta da Disciplina de Dermatologia da Universidade do Estado do Amazonas (UEA). Dermatologista da Fundação Alfredo da Matta.

**Paula Boggio**

Dermatologista Pediátrica. Médica Colaboradora. Serviço de Dermatologia do Hospital Ramos Mejía. Médica Associada. Seção de Dermatologia Infantil do Hospital Italiano. Buenos Aires, Argentina.

**Paulo Ricardo Criado**

Livre-Docente em Dermatologia pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP). Pesquisador pleno do Centro Universitário Saúde ABC (Faculdade de Medicina do ABC).

**Paulo Roberto Lima Machado**

Dermatologista. Coordenador do Serviço de Imunologia do Hospital Universitário Professor Edgard Santos da Universidade Federal da Bahia (UFBA). Professor do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, UFBA. Preceptor da Residência Médica em Dermatologia do Hospital Universitário Professor Edgard Santos, UFBA.

**Pedro Dantas Oliveira**

Professor Adjunto de Dermatologia da Universidade Federal de Sergipe (UFS). Doutorado em Medicina e Saúde pela Universidade Federal da Bahia (UFBA).

**Priscila Marques de Macedo**

Dermatologista. Doutorado em Ciências. Pesquisadora Adjunta do Laboratório de Pesquisa Clínica em Dermatologia Infecciosa. Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas (INI) – Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz). Rio de Janeiro, Brasil.

**Regina Casz Schechtman**

Dermatologista. Especialista em Hansenologia pela Associação Brasileira de Hansenologia (ABH). Doutorado em Dermatologia pela Universidade de Londres/UFRJ. Pós-Doutorado pela Fiocruz/IFF. Coordenadora da Pós-Graduação em Dermatologia pelo Instituto de Dermatologia Professor Rubem David Azulay (IDPRDA) desde 2000. Chefe do Setor de Micologia Médica do IDPRDA desde 1998.

**Roberta Fachini Jardim Criado**

Médica Alergista e Imunologista da Disciplina de Dermatologia do Centro Universitário Saúde ABC (Faculdade de Medicina do ABC). Pediatra e Pneumologista Pediatra. Mestrado em Medicina pelo Instituto de Assistência Médica ao Servidor Público Estadual (IAMSPE). Doutorado em Ciências pelo Centro Universitário Saúde ABC (Faculdade de Medicina do ABC).

**Rosicler Rocha Aiza-Alvarez**

Professora Sênior, Departamento de Dermatologia da Universidade Federal de Brasília (UnB). Membro do Grupo Cooperativo de Pesquisa sobre o Fogo Selvagem.

**Silvio Alencar Marques**

Professor Titular do Departamento de Infectologia, Dermatologia, Diagnóstico por Imagem e Radioterapia da Faculdade de Medicina da Universidade Estadual Paulista (Unesp), Campus de Botucatu, São Paulo.

**Valéria Aoki**

Professora Associada e Diretora do Laboratório de Imunopatologia Cutânea no Departamento de Dermatologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP). Pesquisadora Associada do Grupo Cooperativo de Pesquisa sobre o Fogo Selvagem.

**Vidal Haddad Junior**

Professor Associado (Livre-Docente) do Departamento de Dermatologia da Faculdade de Medicina de Botucatu (FMB). Membro da Comissão Científica da Sociedade Brasileira de Dermatologia (SBD). Vice-Presidente da Sociedade Brasileira de Toxicologia (SBTOX).

**Walter Refkalefsky Loureiro**

Dermatologista. Professor da Universidade do Estado do Pará (UEPA). Doutorando em Dermatologia pela Universidade de São Paulo (USP).

## Carlos da Silva Lacaz

Carlos da Silva Lacaz nasceu em Guaratinguetá, cidade do Vale do Rio Paraíba, no interior do estado de São Paulo. Após completar os estudos secundários na sua cidade natal, mudou-se para a capital do estado e ingressou na Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP) em 1934, diplomando-se em 1940, casa na qual desenvolveu toda sua carreira acadêmica e docente. Nessa universidade, doutorou-se com distinção em 1945 e tornou-se Professor Catedrático de Microbiologia e Imunologia e Professor Titular do Departamento de Medicina Tropical e Dermatologia em 1953.



<https://imagens.usp.br/escolas-faculdades-e-institutos-categorias/faculdades-de-medicina-institutos-faculdades-e-escolas/prof-dr-carlos-da-silva-lacaz-fundador-do-fmt/>

Em 1959, criou o Instituto de Medicina Tropical de São Paulo, tendo sido seu diretor até aposentar-se em 1985. Em 1977, fundou o Museu Histórico da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Fundou, em 1997, a Sociedade Brasileira de História da Medicina, da qual foi o primeiro presidente (1997-2001).

Sua atividade de pesquisa foi extensa, tendo publicado cerca de 500 trabalhos científicos e 50 livros. Essa atividade é marcada por suas contribuições à Micologia Médica e à Patologia Tropical, sendo de referência internacional obrigatória.

Consagrado pesquisador, educador, tropicalista e historiador, tem seu traço humanístico marcado em várias de suas obras, fruto do brilho de sua atividade intelectual incessante, como aquelas voltadas à história da Medicina.

Grande didata, sua presença científica se fez sentir em toda a comunidade científica do país, entre seus alunos e discípulos. Cada um deles encontrou no Professor Lacaz um modelo a seguir, um amigo com quem repartir dúvidas científicas e em quem buscar orientação para os passos na carreira universitária. Cedo, todos entreviam no professor a ética hipocrática que, como uma aura, o circundava e, sem mácula e com entusiasmo, ditava seus atos.

Foi um gigante da Medicina brasileira, grande entusiasta do estudo das doenças tropicais e suas implicações na saúde e qualidade de vida de nossa população.

Neste texto simples, lembramos um dos maiores patrimônios da Medicina brasileira, pois ele soube, como poucos, amar a Medicina como profissão sacerdotal e servir à sua precípua finalidade para aqueles que padecem.

*Sinésio Talhari*

*Walter Belda Junior*

*Carolina Chrusciak Talhari Cortez*

*Heitor de Sá Gonçalves*

Editores

# Prefácio

Nunca, neste país, tantas pessoas com experiência em Dermatologia Tropical se reuniram para dividir suas experiências e apostar no futuro de um ramo da Dermatologia que consagrou a nossa especialidade no mundo todo. O que esperamos dos leitores e interessados é que aproveitem trabalhos clínicos e terapêuticos que vêm sendo realizados há décadas para que possam posteriormente transmitir essas experiências e mais outras, que serão adquiridas por uma nova geração de tropicalistas, garantindo que a Dermatologia brasileira capitaneie esses estudos por mais um século.

Esse grupo é formado por amigos que dividiram, por décadas, conhecimentos, tristezas e alegrias e que estão felizes por poderem repartir tudo isso com a Dermatologia brasileira. Se absolutamente este não é nosso canto do cisne, pode muito bem ser o canto do galo, pois queremos muito despertar novos profissionais, futuro de nossa especialidade, para a beleza da Dermatologia Tropical. Mais que bela, esta é fundamental em um governo que ignora a importância da preservação do meio ambiente e dissemina doenças quando deveríamos disseminar conhecimentos sobre prevenção e tratamentos. Desde o Professor René, sempre com o infindável Sinésio Talhari e os onipresentes Alberto Cardoso, Heitor de Sá Gonçalves e Walter Belda Junior, grupo em que tenho a honra e a alegria de me incluir, o curso de Dermatologia Tropical resistiu ao tempo e levou o tema aos estados do país, refinando cada vez mais seu conteúdo.

Assim, este livro é uma extensão de nossa experiência, de nossa amizade e, principalmente, de nossa tentativa de estimular os conhecimentos sobre o braço da Dermatologia que fez o Brasil ser respeitado no mundo todo. A hanseníase, a leishmaniose mucocutânea, a paracoccidiodomicose e muitas outras enfermidades, sem a participação dos brasileiros na sua averiguação, ainda seriam mal compreendidas.

A experiência de Marcelo Távora Mira e Milton Ozório Moraes, na Genética de Doenças Infecciosas, é um tesouro que necessita ser repartido, assim como a Imunologia destas, dividida conosco por Paulo Machado e Edgar M. de Carvalho Filho. São abordadas as repercussões cutâneas da aids, a hanseníase, as doenças sexualmente transmissíveis, as dermatoviroses, as piodermites, a tuberculose, as úlceras tropicais, a doença de Lyme, as micoses superficiais e profundas, as zoodermatoses e suas várias manifestações, incluindo as causadas por animais peçonhentos e verminoses emergentes, como a gnatostomíase, o pênfigo foliáceo endêmico, as dermatites causadas por plantas tropicais e as repercussões das agressões ao meio ambiente sobre a saúde humana, especialmente nas doenças cutâneas. E, como não poderia faltar, há um capítulo sobre as repercussões na pele da infecção pela covid-19, flagelo recente que mudou a história da humanidade e no qual temos um papel a desempenhar.

Este livro não é um canto do cisne. Acreditamos no futuro. Este é um canto do galo. É um alerta e um farol. Continuaremos a lutar por um país desigual e pobre, onde várias doenças comentadas na obra já poderiam ter sido controladas ou extintas.

*Vidal Haddad Junior*

Professor Associado (Livre-Docente) do Departamento de Dermatologia  
da Faculdade de Medicina de Botucatu (FMB).  
Membro da Comissão Científica da Sociedade Brasileira de Dermatologia (SBD).  
Vice-Presidente da Sociedade Brasileira de Toxicologia (SBTOX).

# Sumário

## **Capítulo 1** – Genética Aplicada às Doenças Dermatológicas Infecciosas, **1**

Milton Ozório Moraes • Marcelo Távora Mira

## **Capítulo 2** – Imunologia Aplicada às Doenças Dermatológicas Infecciosas, **9**

Edgar M. de Carvalho Filho • Lucas Pedreira de Carvalho • Paulo Roberto Lima Machado

## **Capítulo 3** – Hanseníase, **21**

Heitor de Sá Gonçalves • Gerson Oliveira Penna • Maria Araci de Andrade Pontes • Mariane Martins de Araújo Stefani  
• Carolina Chrusciak Talhari Cortez

## **Capítulo 4** – Tuberculose Cutânea e Micobacterioses Atípicas, **83**

Jane Tomimori • Marcos César Florian • Marília Marufuji Ogawa

## **Capítulo 5** – Doenças Infecciosas Necrotizantes, **103**

Paulo Ricardo Criado • Isabelle Carvalho de Assis

## **Capítulo 6** – Piodermites, **123**

Everton Carlos Siviero do Vale • Cláudia Márcia de Resende Silva

## **Capítulo 7** – Aids, **145**

**Parte I** – Histórico, Agente Etiológico, Epidemiologia, Fisiopatogenia, Manifestações Clínicas, Diagnóstico, Tratamento e Prevenção, **145**

Ceuci de Lima Xavier Nunes • Giovanna Saboia Orrico

**Parte II** – Manifestações Dermatológicas, **156**

Carolina Chrusciak Talhari Cortez • Sinésio Talhari

## **Capítulo 8** – Sífilis Adquirida, **187**

Walter Belda Junior • Heitor de Sá Gonçalves • Sinésio Talhari

## **Capítulo 9** – Cancro Mole, **211**

Walter Belda Junior • Heitor de Sá Gonçalves

## **Capítulo 10** – Linfgranuloma Venéreo, **217**

Walter Belda Junior • Paulo Ricardo Criado • Heitor de Sá Gonçalves

**Capítulo 11** – Donovanose, **229**

Walter Belda Junior • Heitor de Sá Gonçalves

**Capítulo 12** – Uretrites, **239**

José Carlos Gomes Sardinha • Marcel Heibel • Antônio Pedro Mendes Schettini

**Capítulo 13** – Abordagem Sindrômica, **257**

Carolina Chrusciak Talhari Cortez • José Carlos Gomes Sardinha

**Capítulo 14** – Molusco Contagioso e Infecção por Citomegalovírus, **265**

Aldejane Gurgel de Amorim Rodrigues

**Capítulo 15** – Infecção por Vírus Epstein Barr, **271**

Martin Sanguenza Acosta

**Capítulo 16** – Dermatoviroses – Herpes Simples, Herpes-Zóster, Varicela e HPV, **291**

André Avelino Costa Beber • Daniela da Pieve • Larissa Reghelin Comazzetto

**Capítulo 17** – Dengue, Zikavírus e Chikungunya, **325**

Cláudia Elise Ferraz Silva • Josemir Belo dos Santos

**Capítulo 18** – Sarampo e Rubéola, **343**

Francisca Regina de Oliveira Carneiro • Cláudia Márcia de Resende Silva

**Capítulo 19** – Exantema Súbito, Eritema Infeccioso e Doença de Kawasaki, **355**

Bernardo Gontijo • Paula Boggio • João Renato Vianna Gontijo

**Capítulo 20** – HTLV-1 em Dermatologia, **367**

Pedro Dantas Oliveira • Achiléa Cândida Lisboa Bittencourt

**Capítulo 21** – Micoses Superficiais, **387**

John Verrinder Veasey • Guilherme Camargo Julio Valinoto • Ligia Rangel Barboza Ruiz • Clarisse Zaitz

**Capítulo 22** – *Tinea Nigra*, **411**

André Luiz Rosseto

**Capítulo 23** – Paracoccidioidomicose, **425**

Silvio Alencar Marques • Priscila Marques de Macedo

**Capítulo 24** – Esporotricose, **437**

Regina Casz Schechtman • Eduardo Mastrangelo Marinho Falcão • Marciela Carard • Diana Stohmann Mercado • Maria Salomé Cajas Garcia

**Capítulo 25** – Cromoblastomicose, **447**

Arival Cardoso de Brito

**Capítulo 26** – Micetomas, **461**

Carmélia Matos Santiago Reis • Eugênio G. M. Reis Filho • Luma Além Martins

**Capítulo 27** – Zigomicose, **481**

Silvio Alencar Marques

**Capítulo 28** – Doença de Jorge Lobo, **491**

Walter Refkalefsky Loureiro

**Capítulo 29** – Leishmaniose Tegumentar Americana, **497**

Anette Chrusciak Talhari • Gustavo Uzêda Machado • Paulo Roberto Lima Machado

**Capítulo 30** – Dermatoses Zooparasitárias, **511**

Alberto Eduardo Cox Cardoso • Alberto Oiticica Cardoso • Mônica Nunes de Souza Santos

**Capítulo 31** – Oncocercose, **539**

Carolina Chrusciak Talhari Cortez • Sinésio Talhari

**Capítulo 32** – Gnatostomíase, **545**

João Renato Vianna Gontijo • Bernardo Gontijo

**Capítulo 33** – Doença de Lyme, **553**

Mônica Nunes de Souza Santos

**Capítulo 34** – Úlcera Tropical e Diagnósticos Diferenciais, **559**

Antônio Pedro Mendes Schettini • Sinésio Talhari

**Capítulo 35** – Pararamose, **567**

Arival Cardoso de Brito

**Capítulo 36** – Pênfigo Foliáceo Endêmico, **573**

Valéria Aoki • Iphis Tenfuss Campbell • Rosicler Rocha Aiza-Alvarez • Horácio Friedman

**Capítulo 37** – Estomatologia nas Dermatoses Infeciosas e Tropicais, **583**

Francisca Regina de Oliveira Carneiro

**Capítulo 38** – Dermatologia Tropical e Meio Ambiente, **589**

Vidal Haddad Junior • Adriana Lúcia Mendes • Carolina Chrusciak Talhari Cortez • Hélio Amante Miot

**Capítulo 39** – Manifestações Cutâneas de Acidentes por Animais Peçonhentos, **597**

Vidal Haddad Junior • João Luiz Costa Cardoso

**Capítulo 40** – Plantas e Pele Humana nas Regiões Tropicais, **615**

Vidal Haddad Junior

**Capítulo 41** – Repelentes de Artrópodes, **621**

Hélio Amante Miot • Vidal Haddad Junior

**Capítulo 42** – Covid-19 – Espectro e Manifestações Dermatológicas, **625**

Paulo Ricardo Criado • Roberta Fachini Jardim Criado

**Índice Remissivo**, **673**

# Genética Aplicada às Doenças Dermatológicas Infecciosas

Milton Ozório Moraes  
Marcelo Távora Mira

Um dos pontos centrais desse capítulo visa endereçar uma pergunta central: como o médico dermatologista pode se beneficiar do conhecimento gerado por estudos genéticos moleculares? Ainda, em um prazo mais longo, como a genética pode ajudar o dermatologista a diagnosticar e tratar doenças infecciosas da pele? Nos últimos anos, temos testemunhado – e contribuído – para a descrição das principais vias envolvidas, bem como dos genes que participam dessas vias, em diferentes doenças dermatológicas, infecciosas ou não. Curiosamente, para doenças infecciosas há um claro agrupamento desses genes em alguns eixos centrais envolvidos com a resposta imune ou com as modificações bioquímicas que propiciam a regulação da imunidade. A expectativa é que novas abordagens diagnósticas e terapêuticas personalizadas poderão ser utilizadas no futuro. Além disso, técnicas de análise genômica são aplicadas na investigação do papel de variantes genéticas do patógeno no controle da patogênese das doenças. A combinação de estudos genéticos/genômicos, tanto do patógeno como do hospedeiro, tem se revelado poderosa em contribuir para avanços no entendimento das bases moleculares destas doenças.

### ■ Genética/genômica de microrganismos

No contexto das vias principais, pode-se afirmar que a imunidade inata, com a produção de peptídeos antimicrobianos, tem papel relevante na manutenção do equilíbrio dinâmico e delicado que mantém a homeostase da pele, na qual simbiose é observada entre o hospedeiro e os microrganismos que compõem o microbioma deste sítio anatômi-

co. Atualmente, modernas técnicas moleculares de mapeamento de populações de microrganismos indicam a existência de milhares de espécies de bactérias, fungos e vírus colonizando a pele sem causar doença. Entretanto, pequenas variações neste delicado equilíbrio podem favorecer o crescimento de patógenos. Essas variações podem ser ambientais ou genéticas, mas normalmente ambas contribuem com a progressão à doença na pele.

Os avanços da genômica e a finalização/disponibilização de milhares de genomas de microrganismos vêm possibilitando a utilização de técnicas poderosas de análise de populações microbianas em larga escala, entre elas, a metagenômica. O princípio tem como base a identificação de fragmentos curtos de DNA que funcionam como etiquetas únicas das bactérias, fungos ou outros microrganismos que colonizam a pele. Para isso, basta uma amostra de raspado da pele (*swab*), que é utilizado para se recuperar o DNA que será sequenciado, identificado e caracterizado. A análise de amostras de pele sadia revela uma riqueza ímpar desse tecido e indica a existência de populações microbianas específicas de acordo com a localização, por exemplo, o microbioma presente na palma da mão é diferente do encontrado em áreas mais úmidas como a axila e a região interna do antebraço; e mais, o microbioma pode até mesmo variar entre o antebraço esquerdo e o direito. Atualmente, grandes projetos nacionais ou mesmo multinacionais têm gerado bancos de dados públicos usados para o armazenamento das análises de sequenciamento. Um desses projetos denomina-se “Microbioma Humano”, do National Institutes of Health (NIH) americano, que analisou

amostras de grupos, tanto de pessoas saudáveis como de pessoas com determinadas patologias. Um achado importante é que, no geral, por um lado, quanto mais diversa e heterogênea for a composição do microbioma, mais saudável a pele é. Por outro lado, os dados mostram que disbiose, ou seja, a mudança drástica da composição de microrganismos, com o favorecimento de poucos deles no sítio estudado, está associada a doenças.

Além desses estudos de populações de microrganismos em larga escala, iniciativas de pesquisa têm gerado informações importantes a respeito do impacto da genética sobre microrganismos específicos, contribuindo para o entendimento de características até então difíceis de explicar. Talvez o melhor exemplo sejam os estudos de genômica aplicados ao *Mycobacterium leprae* (*M. leprae*), agente causador da hanseníase. A publicação do genoma completo do *M. leprae* em 2001 revelou um processo de evolução redutiva que oferece uma explicação sedutora de características historicamente pouco compreendidas, como porque o bacilo é um patógeno intracelular obrigatório com alvos celulares muito específicos, não é cultivável em meios axênicos e tem longo tempo de duplicação, resultando em uma doença com longo período de incubação.<sup>1</sup> Estudos subsequentes – por exemplo, comparando genomas de *M. leprae* obtidos em cemitérios medievais com isolados modernos, ou de amostras biológicas obtidas em diferentes partes do mundo – têm revelado um genoma muito pouco variável, porém abrigando polimorfismos genéticos que podem funcionar como marcadores úteis em estudos de distribuição espacial e temporal do patógeno.<sup>2</sup>

Finamente, uma contribuição importante da genética no entendimento da ação de patógenos tem se dado na investigação de resistência microbiana ao tratamento. Diversas variantes genéticas têm sido descritas como excelentes marcadores de resistência a drogas, como as encontradas nos genes micobacterianos *rpoB*, *folp1* e *gyrA* associadas à resistência à rifampicina, à dapsona e às fluoroquinolonas, respectivamente. Esses avanços vêm sendo particularmente importantes na hanseníase, doença para a qual não é possível o antibiograma clássico, com base no crescimento ou não do patógeno *in vitro* na presença do antibiótico. Recentemente, o uso de análise genética revelou uma proporção surpreendentemente alta de indivíduos portadores de *M. leprae* resistente à rifampicina

e/ou dapsona em uma ex-colônia de hansenianos. O estudo ainda usa informação molecular para mostrar a transmissão de bacilos resistentes, caracterizando casos de resistência primária.<sup>3</sup>

## ■ Genética/genômica humana

Doenças como hanseníase, tuberculose, esporotricose ou leishmaniose não ocorrem em todos os indivíduos expostos ao patógeno: a doença como desfecho é resultado de uma combinação entre ambiente – como condições de vida, vacina e nutrição – e fatores genéticos, tanto do patógeno como do hospedeiro; portanto, resistência ou suscetibilidade à infecção podem variar largamente. Em uma demonstração recente desde princípio, mutações que ensejam a deficiência de expressão do gene *TYK2* foram descritas como responsáveis por formas graves e precoces de tuberculose, sugerindo um papel central da genética para a progressão da doença em portadores dessa mutação. Níveis baixos de *TYK2* propiciam também a baixa produção de citocinas microbicidas como interferon-gama (IFN- $\gamma$ ) e, conseqüentemente, da resposta imune celular.<sup>4</sup> Estima-se que 1% dos casos de tuberculose na Grã-Bretanha resultam dessa mutação.

Esse exemplo é uma demonstração clara de que variações genéticas humanas podem favorecer ou bloquear o crescimento de agentes patogênicos. Muitos patógenos infectam células na pele, como bactérias (*Mycobacterium leprae*), fungos (*Sporotrix* sp., *Paracoccidioides brasiliensis* sp.) ou parasitas (*Leishmania* sp., especialmente as espécies *L. brasiliensis* e *L. guanensis*). Se selecionarmos o *M. leprae* como modelo, seu genoma altamente conservado sugere que o espectro clínico da doença não pode ser explicado pela variação genética da bactéria. Portanto, sendo a hanseníase uma doença crônica que facilita o acompanhamento dos pacientes, causada por um patógeno com características incomuns, seu estudo pode ser visto como modelo para outras doenças infecciosas da pele; assim, a doença será frequentemente utilizada como referência neste capítulo.

O processo de adoecimento em infecções é complexo e envolve mecanismos coevolutivos resultantes da interação, ao longo de centenas de milhares de anos, entre patógenos e hospedeiros. Como dito anteriormente, a imune inata tem papel relevante na manutenção da homeostase, embora não seja o único componente da barreira protetora

representada pela pele. Por exemplo, na leishmaniose, a cura espontânea mediada pela resposta imune inata pode ocorrer com uma ativação majoritária desse componente inato do sistema imune. Ainda neste contexto, há que se destacar que outras doenças transmitidas por vetores, como febre amarela, dengue e zika, entre outras, têm na pele a porta de entrada, e a interação com células dendríticas é central para o desfecho da infecção. Curiosamente, a vacina de febre amarela (17D) é injetada subcutaneamente para simular a ativação da resposta imune desencadeada pela infecção natural com o vírus selvagem. De fato, células como os macrófagos e células dendríticas são fundamentais por reconhecerem e fagocitarem esses patógenos, posteriormente ativando linfócitos T que organizam respostas robustas como a formação de granulomas ou a ativação de linfócitos citotóxicos. Entretanto, mediante processos coevolutivos já citados, microrganismos tendem a se adaptar a ambientes específicos, subvertendo a resposta imune inata e adaptativa. Esses mecanismos pró-patógenos são comuns e favorecem o crescimento e a disseminação de microrganismos, muitas vezes, para outros sítios do hospedeiro humano.

No processo de interação entre os patógenos e o hospedeiro, o desequilíbrio de vias críticas que eliminam o patógeno tem papel central no mecanismo de escape dos microrganismos e progressão à doença. Nesse contexto, diversos genes e suas variações com o potencial de gerar esse desequilíbrio, normalmente associadas à deficiência na produção da proteína, têm sido caracterizados nos últimos 10 anos. Neste sentido, destacam-se as vias de produção de citocinas microbicidas (*TNF*, *IFNG*, *HLA*), da autofagia (*NOD2*, *LRRK2*, *PRKN*, *LACC1*), dos interferons do tipo I (*IFNA*, *IFNB*, *OASL*) e de metabolismo lipídico (*APOE*, *HIF1A*, *LACC1*). Curiosamente, mutações (variantes genéticas raras) ou polimorfismos (variantes genéticas comuns) em genes dessas vias estão presentes em outras doenças inflamatórias da pele, como as doenças granulomatosas não infecciosas como sarcoidose ou o granuloma anular, e são igualmente comuns em artrite juvenil, doença de Parkinson ou doença de Crohn (e outras colites). Portanto, a interação balanceada entre bactérias (patogênicas ou não) e células hospedeiras é saudável; porém, variações genéticas ou fatores ambientais podem desequilibrar esta interação e favorecer o crescimento de patógenos e a instalação de doença.

### ■ Genética da suscetibilidade à infecção – o modelo da hanseníase e o paralelo com outras doenças infecciosas da pele

Genes inicialmente descritos envolvidos no controle da suscetibilidade a doenças infecciosas da pele, como a hanseníase e a leishmaniose, têm sido estudados há pelo menos 20 anos.<sup>5,6</sup> Esses genes estão, com frequência, envolvidos diretamente na ativação da resposta imune, ou seja, são efetores do processo de resistência. Por exemplo, prova cabal da participação central de genes como o *TNF* na suscetibilidade à hanseníase advém de estudos clínicos que demonstram que o tratamento prolongado com inibidores de *TNF* (anti-*TNF* ou receptores de *TNF*) em diversas doenças autoimunes, como artrite reumatoide, podem disparar a progressão de hanseníase.<sup>7</sup> Portanto, pacientes em curso para tratamento de artrite psoriática com anticorpos como anti-*TNF* ou outros devem estar atentos a eventual aparecimento de lesões de hanseníase. Ainda, a diminuição de *TNF* favorece a replicação do bacilo e a progressão à doença. Nesse contexto, variantes genéticas que diminuem a produção de *TNF* poderiam induzir a doença; ao contrário, variantes que aumentam a produção de *TNF* podem aumentar a resistência ao desenvolvimento de hanseníase, como indicam resultados produzidos por nosso grupo de pesquisa há alguns anos.<sup>8</sup> Em resumo, o *TNF* é pleiotrópico, ou seja, desempenha múltiplas funções, e, em doses ótimas, é capaz de induzir respostas microbicidas bem como a formação de granuloma, ensejando o isolamento e a eliminação do patógeno; estes efeitos positivos podem ser modificados significativamente por variantes do gene *TNF*.

Na evolução da doença, outras citocinas, como IFN- $\gamma$ , também contribuem na formação do granuloma e, da mesma forma que o *TNF*, variantes genéticas que produzem mais IFN-gama têm sido associadas à resistência à hanseníase.<sup>9,10</sup> Ainda, genes que controlam diretamente a ativação de linfócitos são sistematicamente associados às doenças infecciosas em estudos de associação pan-genômicos, como os localizados no complexo MHC/HLA. No geral, os alelos HLA associados à proteção contra hanseníase ou leishmaniose estão correlacionados com aumento da produção de IFN- $\gamma$ . Curiosamente, estudos pan-genômicos em leishmaniose cutânea identificam genes envolvidos com resposta imune inata, mas destaca-se o *LAMP3*, associado ao tráfego

de vesículas, e o *IFNG-AS1*, um RNA não codificante antissenso para o IFN- $\gamma$ : níveis altos de expressão desse gene diminuem IFN- $\gamma$ . Portanto, ambos têm papel possível na regulação da suscetibilidade à infecção da pele como leishmaniose, hanseníase e provavelmente outras dermatopatias infecciosas.

A formação do granuloma e a mediação desse processo por citocinas como IFN- $\gamma$  e *TNF* têm sido consideradas o processo central na resistência e suscetibilidade à infecção por patógenos intracelulares com o *M. leprae*, *M. tuberculosis*, *M. ulcerans*, ou *Leishmania* sp., *Paracoccidiosis brasiliensis*, que estão associadas a infecções na pele. O processo de formação de granulomas ocasiona o isolamento do patógeno e eventualmente a sua eliminação, resultando em cura espontânea. Porém, se este processo for exacerbado, pode gerar dano tecidual, com o aparecimento de lesões em virtude da ativação exagerada do sistema. No tópico seguinte, exploraremos os mecanismos que ocasionam a formação de granuloma e de vias relacionadas, primeiramente com uma breve descrição dos processos centrais para, em seguida, focar em alguns genes-chave envolvidos.

### ■ Doenças granulomatosas da pele, ativação da autofagia/xenofagia e formação de granuloma

Estudos de transcriptômica têm demonstrado que doenças granulomatosas da pele, e mesmo outras doenças inflamatórias de base granulomatosa como a doença de Crohn e artrite juvenil, apresentam em comum a ativação exacerbada em vias que regulam a resposta imune celular. Algumas vias são enriquecidas como a ativação de macrófagos, bem como ativação de linfócitos, como a via de mTOR controladora central do metabolismo celular, entre outras. Estudo genômico conduzido em famílias com mais de um filho com sarcoidose identificou mutações em genes que ocasionam a ativação deficiente de linfócitos, autofagia e tráfego intracelular de vesículas.<sup>11</sup> Portanto, a progressão para doenças granulomatosas com gatilhos infecciosos, como a hanseníase paucibacilar, ou não infecciosos como a sarcoidose e o granuloma anular, passou pelo desequilíbrio em um processo central que é a capacidade de manter a homeostase intracelular a partir da autofagia. Nesse caso, em doenças nas quais não se detecta claramente o antígeno como gatilho, sugere-se que o processo é desencadeado pelo

desequilíbrio da autofagia de bactérias comensais. Esses microrganismos compõem o microbioma da pele e passam por uma possível desregulação do equilíbrio dinâmico durante a xenofagia.

Dois estudos clínicos confirmam a hipótese do papel central das vias de autofagia, tráfego intracelular e ativação de macrófagos e linfócitos no processo de granulomatogênese. Para sarcoidose e granuloma anular, Damsky e colaboradores<sup>12</sup> demonstraram que o uso de tofacitinib, um inibidor da via de JAK-STAT, é capaz de promover a regressão da doença. A via de JAK-STAT intermedeia a ativação de linfócitos e de macrófagos. Nesse processo de ativação e de diferenciação, a autofagia cumpre um papel básico de reorganização intracelular. No macrófago em diferenciação, o desequilíbrio mediado por variações genéticas que regulam diversas etapas da formação do complexo autofágico pode ocasionar a hiperativação do sistema, culminando com granulomatogênese. O inibidor interrompe a comunicação entre macrófagos e linfócitos e suspende a secreção de mediadores inflamatórios como as citocinas IL-6 e IFN- $\gamma$ , entre outros, ensejando um "relaxamento" do sistema. Consequentemente, há o rompimento do fluxo de mediadores que mantêm a estrutura granulomatosa que está associado à melhora clínica. Linke e colaboradores (2017) disseparam os mecanismos de regulação de mTOR: <sup>13</sup> o estudo demonstra que a hiperatividade do complexo de mTOR (mTORC1) é capaz de causar sarcoidose espontânea em camundongos, semelhante à doença de pele humana. Neste contexto, a utilização no modelo animal de everolimus, um conhecido imunomodulador inibidor do mTORC1, consegue reverter a formação de granulomas.

O processo de autofagia controla o metabolismo celular a partir do sensoriamento de nutrientes, bem como de organelas como mitocôndrias envelhecidas (mitofagia). O processo de autofagia é acionado quando há, por exemplo, restrição de nutrientes ou a necessidade de se reciclar organelas ou se processarem patógenos (xenofagia). Por meio de xenofagia, bactérias (e outros patógenos) são fagocitadas e degradadas; a via, portanto, é central para a eliminação direta de bactérias, bem como para a ativação de linfócitos a partir da apresentação de antígenos resultantes desse processamento. A autofagia ocorre em todos os tipos celulares e os mecanismos de ativação têm a participação de diversas proteínas que atuam no complexo. O processo de xenofagia tem células fagocíticas, por exemplo, os

macrófagos, como centrais na organização da resposta que elimina os microrganismos. Dado o papel central da xenofagia no controle da entrada de patógenos nas células, qualquer variação genética que altera a formação do complexo autofágico ou etapas de funcionamento pode alterar a correta ativação do processo e, conseqüentemente, favorecer o escape do patógeno. Em última análise, a xenofagia é responsável pela formação de fagolisossomo que degrada e, normalmente, elimina o patógeno, ativando ainda linfócitos a partir do processamento e apresentação de antígenos. Uma desregulação desse processo pode evoluir para apresentação clínica das doenças na pele.

### ■ Genes, autofagia e formação de granuloma

Estudos genômicos vêm há algum tempo descrevendo genes que participam do processo autofágico, com frequência usando hanseníase como modelo – a hanseníase paucibacilar pode ser entendida como uma doença granulomatosa clássica. Já em 2004, um estudo pan-genômico de ligação resultou na identificação de variantes do gene *PRKN* – codificador da proteína parquína – associadas à hanseníase em duas amostras populacionais independentes, vietnamita e brasileira.<sup>14</sup> A parquína é uma proteína da via da ubiquitina, que marca bactérias direcionando-as para a degradação. Em um desdobramento notável, 10 anos depois, estudos funcionais demonstraram que a parquína é fundamental no controle não apenas da hanseníase, mas também de diversas infecções causadas por patógenos intracelulares, inclusive tuberculose.<sup>15</sup> Já em 2007, a mesma população de famílias vietnamitas foi usada na identificação de dois *loci* cromossômicos ligados à magnitude da resposta na reação de Mitsuda, uma das poucas formas de se medir a capacidade do organismo em montar uma resposta granulomatosa.<sup>16</sup> Mais recentemente, vem se destacando o papel do gene *NOD2*, identificado pela primeira vez no primeiro estudo pan-genômico de associação em hanseníase, realizado em uma amostra populacional chinesa.<sup>17</sup> O *NOD2* codifica um receptor de reconhecimento de padrão que identifica componentes da parede celular de micobactérias, uma das primeiras etapas do processo de sinalização para a formação do complexo autofágico. Finalmente, o gene *LRRK2* tem sido consistentemente envolvido não só na patogênese da hanseníase,

como também nas doenças de Parkinson (como o gene *PRKN*) e Crohn; a proteína *LRRK2* participa de forma ativa na formação granulomatosa.

Portanto, o processo de formação granulomatosa se inicia na ativação celular com transformações nos macrófagos que se diferenciam em células epitelioides. Essas modificações culminam na síntese de mediadores quimioatraentes que propiciam a migração de linfócitos que dá início à estrutura altamente organizada denominada “granuloma”.

Esses genes aqui descritos também estão associados a doenças como Parkinson e Crohn, de particular interesse para a dermatologia, granuloma anular e sarcoidose (especialmente *NOD2* e *LACC1*), doenças granulomatosas de agentes etiológicos desconhecidos.

### ■ Via de IFN tipo I e escape do sistema imune

Entre as inúmeras vias de ativação de que os patógenos se valem para tentar garantir um nicho seguro para sua replicação e disseminação pelo organismo hospedeiro, uma estratégia interessante é a ativação da via de IFN tipo I. Vários patógenos intracelulares que causam infecções na pele, como *M. leprae*, *M. tuberculosis* e *Leishmania braziliensis*, depois de infectar as células, são capazes de quebrar a membrana do fagolisossomo e permitir o extravasamento de DNA do patógeno para o citoplasma da célula hospedeira. Esse processo resulta na ativação de IFN tipo I (IFN- $\alpha$  e IFN- $\beta$ ) que reduzem os níveis de IFN- $\gamma$ , um IFN do tipo II. Com isso, ocorre a redução da síntese de peptídeos microbicidas, entre outras estratégias de ativação da célula para a eliminação do patógeno. Portanto, é como se a bactéria assumisse o papel de “lobo em pele de cordeiro”, simulando um comportamento de vírus para favorecer a infecção. Relatos de casos clínicos demonstram, por exemplo, que tratamento prolongado com IFN- $\alpha$  para pacientes com hepatite C crônica em protocolo com ribavirina pode ensejar o desenvolvimento de hanseníase no seguimento, corroborando o papel central dessa via no escape do sistema imune.<sup>18</sup>

### ■ Metabolismo lipídico

Outras vias bioquímicas também participam do processo de controle da evolução para doença infecciosa, entre elas, as de metabolismo lipídico. Acesso a fontes energéticas é fundamental para o

crescimento dos patógenos intracelulares. Portanto, durante a infecção, os patógenos normalmente induzem modificações metabólicas que favorecem seu crescimento. Um desses processos está associado ao aumento da captação de glicose, com a diminuição da respiração mitocondrial seguida da biogênese de lipídeos. Dessa forma, bactérias invadem alguns dos mecanismos microbicidas, como a produção de radicais livres, e garantem o fornecimento de energia para o seu crescimento. Neste contexto, destaca-se o papel de genes como o *APOE*, conhecido pela associação ao mal de Alzheimer, que também foi associado à hanseníase. Ainda, genes que ligam processos como autofagia e metabolismo energético, como *HIF1A* e *LACC1*, também já foram associados à hanseníase. Finalmente, um perfil de maior ativação de metabolismo lipídico está associado à hanseníase multibacilar; interessantemente, a utilização de estatinas combinadas com a quimioterapia acelerou a eliminação de *M. leprae* em modelos experimentais. Estudos clínicos ainda são necessários para avaliar o quanto a estatina poderia ser um adjuvante no tratamento de pacientes multibacilares.

## ■ Conclusão

Atualmente, temos um quadro bastante claro, embora provavelmente incompleto, dos genes e vias que participam do processo de suscetibilidade ou resistência a doenças infecciosas na pele. Doenças como a hanseníase e a leishmaniose vêm sendo intensamente estudadas sob o ponto de vista da genética, tanto do hospedeiro como do patógeno; resultados importantes vêm sendo produzidos, que favorecem melhor entendimento da patogênese não só destas doenças, como também de outras, dermatológicas ou não.

Nossa intenção ao desenhar este capítulo não foi explorar exaustivamente a vasta produção científica em genética de doenças dermatológicas infecciosas: há muito conhecimento adicional que pode ser explorado de forma mais específica em excelentes artigos de revisão. Por exemplo, sabe-se que mutações em genes como a filagrina estão associadas a infecções recidivantes na pele de pacientes com dermatite atópica. Portanto, o conhecimento de outros genes que contribuem com uma pele saudável (ou lesionada) em diferentes contextos ainda precisa ser produzido. Mesmo assim, pode-se resumir que uma parte importante dessas infecções na pele apresenta padrões de inflamação excessiva

desregulada, em parte por conta da ação de variantes em genes como aqueles que codificam citocinas e proteínas envolvidas na formação de granuloma. Com esse conhecimento, entendemos ser razoável especular, por exemplo, em favor da utilização de tofacitinib ou mesmo everolimus para tratamento de hanseníase paucibacilar e outras condições dermatológicas granulomatosas. Para tanto, seria necessária a validação em ensaios clínicos da eficácia do medicamento. Para hanseníase multibacilar, seria indicado utilizar estatinas como adjuvantes, personalizando-se o tratamento e melhorando-se a qualidade de vida dos pacientes. Ainda, para doenças como úlcera de Buruli, leishmaniose ou doenças causadas por fungos também é possível se valer desse conhecimento para se estabelecerem novos protocolos terapêuticos. Isso seria particularmente bem-vindo para doenças como a leishmaniose, cujo tratamento é altamente tóxico e para a qual há poucas alternativas terapêuticas; pode-se partir desse conhecimento genético-molecular para se definir o desenho de novos estudos clínicos visando a incorporação de novas drogas no arsenal disponível, melhorando o manejo clínico e possibilitando melhor controle epidemiológico dessas doenças.

## Referências bibliográficas

1. Eiglmeier K, Parkhill J, Honore N, Garnier T, Tekaia F, Telenti A et al. The decaying genome of *Mycobacterium leprae*. *Lepr Rev*. 2001. doi: 10.5935/0305-7518.20010047.
2. Schuenemann VJ, Singh P, Mendum TA, Krause-Kyora B, Jäger G, Bos KI et al. Genome-wide comparison of medieval and modern *Mycobacterium leprae*. *Science*. 2013 Jul 12;341(6142):179-83. doi: 10.1126/science.1238286 [Epub 2013 Jun 13].
3. Rosa PS, D'Espindula HRS, Melo ACL, Fontes ANB, Finardi AJ, Belone AFF et al. Emergence and transmission of drug/multidrug-resistant *Mycobacterium leprae* in a former leprosy colony in the Brazilian Amazon. *Clin Infect Dis*. 2020 May 6;70(10):2054-61. doi: 10.1093/cid/ciz570.
4. Boisson-Dupuis S, Ramirez-Alejo N, Li Z, Patin E, Rao G, Kerner G et al. Tuberculosis and impaired IL-23-dependent IFN- $\gamma$  immunity in humans homozygous for a common TYK2 missense variant. *Sci Immunol*. 2018 Dec 21;3(30):eaau8714. doi: 10.1126/sciimmunol.aau8714.
5. Moraes MO, Cardoso CC, Vanderborght PR, Pacheco AG. Genetics of host response in leprosy. *Lepr Rev*. 2006;77.
6. Sauer MED, Salomão H, Ramos GB, D'Espindula HRS, Rodrigues RSA, Macedo WC et al. Genetics of leprosy: expected and unexpected developments and perspectives. *Clin Dermatol*. 2015;33:99-107. doi: 10.1016/j.clindermatol.2014.10.001.
7. Scollard DM, Joyce MP, Gillis TP. Development of leprosy and type 1 leprosy reactions after treatment with infliximab: a report of 2 cases. Disponível em: <http://cid.oxfordjournals.org>.

8. Cardoso CC, Pereira AC, Souza VNB, Duraes SMB, Ribeiro-Alves M, Nery JAC et al. TNF-308G> – A single nucleotide polymorphism is associated with leprosy among Brazilians: a genetic epidemiology assessment, meta-analysis and functional study. *J Infect Dis*. 2011 Oct 15;204(8):1256-63. doi: 10.1093/infdis/jir521.
9. Cardoso CC, Pereira AC, Souza VNB, Dias-Baptista IM, Maniero VC, Venturini J et al. IFNG+874 T – A single nucleotide polymorphism is associated with leprosy among Brazilians. *Hum Genet*. 2010;128. doi: 10.1007/s00439-010-0872-x.
10. Cardoso CC, Pereira AC, Marques CS, Moraes MO. Leprosy susceptibility: genetic variations regulate innate and adaptive immunity and disease outcome. *Future Microbiol*. 2011;6. doi: 10.2217/fmb.11.39.
11. Calender A, Farnier PAR, Buisson A, Pinson S, Bentaher A, Lebecque S et al. Whole exome sequencing in three families segregating a pediatric case of sarcoidosis. *BMC Med Genomics*. 2018;11. doi: 10.1186/s12920-018-0338-x.
12. Damsky W, Thakral D, Emeagwali N, Galan A, King B. Tocifitinib treatment and molecular analysis of cutaneous sarcoidosis. *N Engl J Med*. 2018;379:2540-6. doi: 10.1056/nejmoa1805958.
13. Linke M, Pham HTT, Katholnig K, Schnöller T, Miller A, Demel F et al. Chronic signaling via the metabolic checkpoint kinase mTORC1 induces macrophage granuloma formation and marks sarcoidosis progression. *Nat Immunol*. 2017;18:293-302. doi: 10.1038/ni.3655.
14. Mira MT, Alcais A, Van Thuc H, Moraes MO, Di Flumeri C, Thai VI et al. Susceptibility to leprosy is associated with PARK2 and PACRG. *Nature*. 2004;427. doi: 10.1038/nature02326.
15. Manzanillo PS, Ayres JS, Watson RO, Collins AC, Souza G, Rae CS et al. The ubiquitin ligase parkin mediates resistance to intracellular pathogens. *Nature*. 2013;501:512-6. doi: 10.1038/nature12566.
16. Ranque B, Alter A, Mira M, Nguyen VT, Vu HT, Nguyen TH et al. Genomewide linkage analysis of the granulomatous mitsuda reaction implicates chromosomal regions 2q35 and 17q21. *J Infect Dis*. 2007;196:1248-52. doi: 10.1086/521684.
17. Zhang FR, Huang W, Chen SM, Sun LD, Liu H, Li Y et al. Genomewide association study of leprosy. *N Engl J Med*. 2009;361:2609-18. doi: 10.1056/nejmoa0903753.
18. Santos M, Ferreira PLC, Franco ES, Braga WSM. Hanseníase boderline tuberculóide e reação hansênica do tipo 1 em paciente com hepatite C durante tratamento com interferon e ribavirina. *An Bras Dermatol*. 2013;88:109-12. doi: 10.1590/abd1806-4841.20131986.