UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE

CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE

DEPARTAMENTO DE MEDICINA

WALBER SANTANA DE SOUZA

ALTERAÇÕES NO EIXO ACTH-CORTISOL ASSOCIADAS ÀS FORMAS GRAVES E COMPLICAÇÕES DA HANSENIASE

Aracaju – SE

2015

WALBER SANTANA DE SOUZA

ALTERAÇÕES DO EIXO ACTH-CORTISOL ASSOCIADAS ÀS FORMAS GRAVES E COMPLICAÇÕES DA HANSENIASE

Monografia apresentada ao colegiado de Medicina da Universidade Federal de Sergipe, como requisito parcial para obtenção do título de Bacharel em Medicina, pela Universidade Federal de Sergipe.

Orientadora: Profª Drª Amélia Maria Ribeiro de Jesus.

Aracaju – SE

2015

WALBER SANTANA DE SOUZA

ALTERAÇÕES DO EIXO ACTH-CORTISOL ASSOCIADAS ÀS FORMAS GRAVES E COMPLICAÇÕES DA HANSENIASE

Monografia apresentada ao colegiado de Medicina da Universidade Federal de Sergipe, como requisito parcial para obtenção do título de Bacharel em Medicina, pela Universidade Federal de Sergipe.

Aprovada em ____/____/____

Autor: _____

WALBER SANTANA DE SOUZA

Orientadora: _____

PROFª DRª AMÉLIA MARIA RIBEIRO DE JESUS

BANCA EXAMINADORA

_____

_____

_____

Agradecimentos

Agradecer é algo difícil pois sempre acabamos esquecendo alguém, mas gostaria de agradecer primeiramente ao Ser Superior que me orienta e ilumina meu caminho.

Agradecer aos meus pais, Walter e Marilene, por todo o incentivo e apoio nessa jornada, além de aguentarem os meus estresses e entenderem o porquê de algumas vezes não estar com eles. Aos meus irmãos Walter Filho, Walker Jorge e Walmer Luiz, pelas palavras de apoio e por me alegrarem. Às minhas cunhadas Kilma, Andréia e Welida. Aos meus sobrinhos Géssica, Caio, Júlia e Luiza, pela doçura e mostrar que não existe nada mais doce e reconfortante do que o sorriso de uma criança.

Aos meus amigos João, Rafael Feitosa, Crisuelle, Jamille, Ronielly, Felipe Mendes, Luiz Raphael, Helaina, Suyaluane, Bárbara e entres outros que me ajudaram nessa reta final.

Ao grupo de gigantes, o quarteto! Dimas, Tércio e Freed, obrigado por serem amigos na faculdade e além da faculdade, agora vamos entrar numa nova fase, como dizem, o CRM irá positivar. Aos Brothers do zueira que se juntaram a nós: Marcel, Fábio, Fellipe e Nailson. Zueira never ends!

A Prof(a). Dra. Amélia pela orientação nesses 3 anos de pesquisa, encerrando com o TCC. À Márcio, por ser um grande coorientador e aguentar tantas mensagens de dúvidas. À todo grupo da Hanseníase, Rodrigo, Marise, Alex, Gabriel, Nanci, Níris, entre outros fizeram parte dessa jornada, um obrigado especial a Daniela, por me ajudar e permitir usar parte do seu doutorado para pesquisa.

Obrigado a todos!

LISTA DE ABREVIATURAS

11-HSD	11 - beta-hidroxiesteroide-desidrogenase
APC	Célula apresentadora de antígenos
ENH	Eritema Nodoso Hansênico
GCs	Glicocorticoides
HD	Hanseníanse Dimorfa
HDD	Hanseníase Dimorfa-dimorfa
HDT	Hanseníase Dimorfa- tuberculóide
HDV	Hanseníase Dimorfa- virchowiana
HHA	Hipotálamo-Hipófise-Adrenal
HI	Hanseníase indeterminada
HPA	hipotalâmico-pituitário adrenal
HT	Hanseníase Tuberculóide
HV	Hanseníase Virchowiana
IB	Índice baciloscópico
IFN	Interferon
IL	Interleucina
M. leprae	Mycobacterium leprae
MB	Multibacilar
MS	Ministério da Saúde
NK	Natural-Killer
OMS	Organização Mundial da Saúde
PB	Paucibacilar
PGL	Glicolipídio fenólico
PQT	Poliquimioterapia
RIC	Resposta immune celular
RR	Reação Reversa
Th	T-helper
TNF	Fator de Necrose Tumoral
Treg	T-reguladora
WHO	World Health Organization

SUMÁRIO

REVISÃO DE LITERATURA..... 07
1. ASPECTOS GERAIS DA HANSENÍASE..... 07
2. EPIDEMIOLOGIA DA HANSENÍASE 08
3. VIA DE TRANSMISSÃO 10
4. APRESENTAÇÃO CLÍNICA DA HANSENÍASE..... 10
5. IMUNOPATOGÊNESE DA HANSENÍASE..... 13
6. DIAGNÓSTICO..... 15
6.1. ANAMNESE E EXAME FÍSICO..... 16
6.2. EXAMES COMPLEMENTARES 17
6.3. DIAGNÓSTICOS DIFERENCIAIS..... 17
7. TRATAMENTO..... 18
8. COMPLICAÇÕES..... 19
8.1. ESTADOS REACIONAIS 19
8.1.1. REAÇÃO TIPO 1 OU REAÇÃO REVERSA(RR)..... 19
8.1.2. REAÇÃO TIPO 2 OU ERITEMA NODOSO HANSÊNICO(ENH)..... 20
9. O CORTISOL EM DOENÇAS INFECCIOSAS..... 22
9.1. O EIXO HIPOTÁLAMO-HIPOSE-ADRENAL (HHA)..... 22
9.2. CORTISOL EM DOENÇAS INFECCIOSAS..... 23
9.3. CORTISOL E HANSENIASE..... 25
REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS 27

1) ASPECTOS GERAIS DA HANSENÍASE

A Hanseníase é uma doença infecciosa, de evolução crônica, causada pelo bacilo intracelular obrigatório, *Mycobacterium leprae.* Este patógeno é uma bactéria gram-positiva e álcool-ácido resistente. É caracterizada por ter alta infectividade e baixa morbidade. Apresenta um período de incubação que varia de 2 a 7 anos, podendo chegar a mais de 10 anos e tem como características o acometimento das células da pele e lesão de nervos periféricos. A via de transmissão do *M. leprae* é aérea e o homem é o principal hospedeiro infectante. Outros animais, no entanto, foram também identificados como hospedeiros naturalmente infectados: tatu, macaco e chimpanzé. Estudos apontam que a prevalência é maior na população do sexo masculino e alguns autores supõem que fatores comportamentais e hormonais podem influenciar no desenvolvimento das formas mais graves entre homens (Lastória at al., 2012; Guia de Vigilância Epidemiológica, 2007).

É uma doença estigmatizante na sociedade, com relatos em épocas milenares e passagens bíblicas. No mundo, a Índia é o país que apresenta o maior número de casos da doença, seguido pelo Brasil (WHO, 2011). A distribuição no Brasil é mais heterogênea, com maior prevalência no Centro-Oeste, Norte e Nordeste. Sergipe é o sexto estado no Nordeste, com prevalência de 1,22 para cada 10 mil habitantes (Ministério da Saúde, 2014). Outro parâmetro epidemiológico que merece destaque nesta doença é o número de casos em paciente abaixo de 15 anos (Guia de Vigilância Epidemiológica, 2007).

Em aspectos clínicos, a Hanseníase é classificada, segundo o número de lesões cutâneas (classificação operacional), em duas formas: Paucibacilar (até cinco lesões), Multibacilar (>5 lesões). A taxa de cura da doença aumentou significativamente após a introdução do tratamento com uso de multidrogas (poliquimioterapia). Apesar disso, a hanseníase pode apresentar algumas complicações, a depender da forma clínica e da resposta imune do hospedeiro, podendo provocar quadros de neurite ou episódios reacionais (tipo 1 e/ou 2), que se não tratados o prognóstico evolui de forma agravante (Simon at al., 2011; Guia de Vigilância Epidemiológica, 2007).

Os mecanismos de defesa contra o M. leprae são realizados sobremaneira pela resposta imunológica celular. Neste processo, macrófagos são capazes de fagocitar e destruir os bacilos, com um padrão de resposta mediado por citocinas do perfil T_H1 (IFN-γ e IL-2) e radicais livres oxidativos, como reativos intermediários do oxigênio e do nitrogênio, fundamentais na destruição bacilar no interior dos macrófago. Esse padrão de resposta está associado com a forma clínica Tuberculóide. Contudo, se a reposta imune

ao bacilo induzir um padrão T_H2 (IL-4 e IL-13), os indivíduos desenvolvem as formas multibacilares da doença (Dimorfa e Virchowiana) (Lastória at al, 2012; Simon at al., 2011; Araújo, 2003).

Está bem estabelecido que os sistemas endócrino, nervoso e imunológico estão envolvidos em múltiplas interações durante a resposta do hospedeiro aos estímulos de patógenos, buscando orquestrar respostas com consigam combater tais ameaças. A modulação da inflamação pode ser feita pelo sistema imune através de citocinas como a TNF-α, IL-1β, IL-4, IL-6. Contudo, pode também ser influenciada pelo sistema endócrino. O cortisol é um dos hormônios mais conhecidos na regulação do sistema imunológico, provocando imunossupressão e minimizando os efeitos de uma resposta inflamatória intensa. A sua eficácia já é conhecida no tratamento ou melhora dos sintomas de doenças inflamatórias como a asma e em doenças autoimunes como o LUPUS (Simon et al., 2011; Baccan at al., 2011; Rhen e Cidlowski, 2005).

A influência de hormônios em doenças infecciosas desperta grande interesse em diversos campos de pesquisa, como na tuberculose, onde foi demonstrado que a ativação do eixo hipotalâmico-pituitário adrenal (HPA) influencia a atividade de certos aspectos importantes do sistema imunológico, principalmente através da atividade de glicocorticoides (GCs). Estes inibem a produção de citocinas pró-inflamatórias, bem como outros mediadores de inflamação e estimulam a produção de citocinas anti-inflamatórias, proporcionando controle durante a inflamação. Outra doença que mostrou ser influenciada pelos níveis hormonais foi a paracoccidioidomicose, em que os níveis de testosterona e estradiol, aparentemente influenciaram a resposta imunológica do paciente (Bottasso et al., 2013; Pizan et al., 2010).

Apesar dessas informações, são necessários estudos que demonstrem alguns aspectos da relação entre o sistema imunológico e o sistema endocrinológico e suas influencias na apresentação clínica da hanseníase.

2) EPIDEMIOLOGIA DA HANSENÍASE

De acordo com dados da Organização Mundial de Saúde (OMS) em 2011, 130 países registraram casos de hanseníase. Foram 36 países da Região Africana, 27 da Região Americana, 10 da Ásia (Região Sudeste), 22 da Região do Mediterrâneo Oriental e 35 da população do Pacífico Ocidental região. Em 2010, o número de novos casos de hanseníase detectados em todo o mundo foi 228.474. A Índia é o país com a maior

prevalência da doença com 126.800 casos, sendo 61.603 na forma multibacilar. O Brasil é segundo país no mundo em número de casos, com 34.894 doentes, sendo 14.263 na forma multibacilar, segundo dados de 2011. As principais regiões com o foco da doença são as regiões Nordeste, Centro-Oeste e Norte, nesta ordem especificamente no ano de 2014 (Ministério da Sáude, 2014; WHO, 2011).

O Ministério da Saúde analisa os dados do Sistema de Informação de Agravos de notificação (SINAN), co-administrado pela Secretaria de Vigilância em Saúde (SVS/MS) e Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde (Datasus/MS), utilizando os coeficientes de detecção anual para uma população de 100.000 habitantes. Para a Hanseníase, a escala de valores configurados como de baixa prevalência são aqueles com taxas menores que 2,00/100 mil. Os de prevalência média variam de 2,00 a 9,99/100 mil. Prevalência alta varia de 10,00 a 19,99/100 mil e os classificados como prevalência muito alta faz varai de 20,00 a 39,99/100 mil. Áreas com valores a partir de 40,00 são consideradas como hiperendêmicas (Melo et al, 2011).

Outra informação avaliada é o grau de incapacidade da população no momento do diagnóstico, mostrando se existe um diagnóstico precoce da doença, sendo 0 a falta de incapacidade, grau 1 a presença de lesões com perda de sensibilidade, mas sem deformidades, e grau 2 a presença de comprometimento de membros e nervos. (Oliveira at al, 2013)

Em 2014, foram registrados no Brasil 31.064 casos novos de hanseniase. Deste total, 2.341 foram em menores de 15 anos. O coeficiente de prevalencia geral foi de 15,32/100 mil habitantes. Do total de casos registrados, 86,99% tiveram o grau de incapacidade avaliado, reportando um percentual 6,56% com grau de incapacidade 2. A região Centro-Oeste regitrou 5.878 novos casos, sendo 361 em menores de 15 anos. O coeficiente de prevalência foi de 38,62 casos/100 mil habitantes, sendo classificada como nível alto. O estado com maior número de casos foi o Mato Grosso com 3.285 casos e prevalência de 82,03/100 mil habitantes. O estado com a menor taxa de detecção de casos foi o Distrito Federal com 303 pacientes diagnosticados com Hanseníase e prevalência de 9,82/100 mil habitantes. A região Sudeste apresentou 4.510 novos casos, com 186 casos na população abaixo de 15 anos. São Paulo, Minas Gerais e Rio de Janeiro apresentaram respectivamente, 1.464, 1.215 e 1.212 novos casos, já o Espirito Santo apresentou 619. A região Sul apresentou 1.035 novos casos, sendo 18 casos na população abaixo de 15 anos, mostrando ser a região com os menores indices e melhor controle da doença. Já a região Norte apresentou 6.113 novos casos, sendo 663 casos na população

abaixo de 15 anos, sendo o estado Pará com o maior numero de casos, 3.432. A região Nordeste apresentou 13.523 novos casos, sendo 1.113 casos na população abaixo de 15 anos. (Ministério da Sáude, 2014)

Numa abordagem epidemiológica, o estado de Sergipe do registrou, no ano de 2014, um total de 416 novos casos, sendo 26 casos em menores de 15 anos. Dos casos registrados, 49,05% foram em mulheres. Em 83,65% dos casos foi avaliado o grau de incapacidade, e destes, 6,97% apresentaram grau 2 (Ministério da Saúde, 2014). A distribuição no estado é heterogênea e a maiora dos casos ocorre na área urbana, contrariando o padrão epidemiológico que afirma ser a rural a mais prevalente. (Melo at al., 2011).

3) VIA DE TRANSMISSÃO

Admite-se que as vias aéreas superiores constituem a principal porta de entrada e via de transmissão do bacilo. Lesões de pele, as vezes, podem ser porta de entrada para a infecção. Assim como secreções orgânicas como leite, esperma, suor e secreção vaginal, podem eliminar bacilos, mas não possuem importância na disseminação (Araújo, 2003). Os doentes com muitos bacilos (multibacilares-MB) sem tratamento, sobremaneira aqueles com as formas virchowiana e dimorfa – são capazes de eliminar grande quantidade de bacilos para o meio exterior (carga bacilar de cerca de 10 milhões de bacilos presentes na mucosa nasal), sendo os que apresentam maior importância na cadeia de transmissão da *M. leprae*. Os pacientes com a forma paucibacilar não são infectantes e apresentam menor risco de disseminar a doença, uma vez que apresentam baixa carga bacilar, inclusive baciloscopia negativa (Guia de Hanseníase, 2007).

O bacilo apresenta um período de incubação que varia de entre 2 e 7 anos, podendo chegar há 10 anos. Por causa desse longo período, a hanseníase é menos frequente em menores de 15 anos. Por isso é um importante marcador em áreas mais endêmicas, a exposição precoce, em focos domiciliares, aumenta a incidência de casos nessa faixa etária. Embora acometa ambos os sexos, observa-se predominância do sexo masculino (Guia de Vigilância Epidemiológica, 2007).

4) APRESENTAÇÃO CLÍNICA DA HANSENÍASE

O *M. leprae* é um bacilo com alto poder infectante, contudo apresenta baixa capacidade patogênica (Araújo, 2003). A hanseníase possui quadro clínico de evolução crônica, lenta e progressiva. Ela manifesta-se através de sinais e sintomas dermatológicos

e neurológicos que podem levar à suspeição diagnóstica da doença. As alterações neurológicas, quando não diagnosticadas e tratadas adequadamente, podem causar incapacidades físicas que podem evoluir para deformidades. É uma doença que apresenta diversas formas clínicas, a depender da classificação utilizada. A Organização Mundial da Saúde, em 1982, para fins terapêuticos, classificou a hanseníase, conforme o índice baciloscópico, em paucibacilar (índice baciloscópico menor que 2+) e multibacilar (índice baciloscópico maior ou igual a 2+). Em 1988, estabeleceu critérios clínicos, considerando paucibacilares casos com até cinco lesões cutâneas e/ou um tronco nervoso acometido e multibacilares casos com mais de cinco lesões cutâneas e/ou mais de um tronco nervoso acometido. Quando o exame baciloscópico é disponível, pacientes com resultado positivo são considerados multibacilares, independentemente do número de lesões.

Em outro aspecto clínico, a classificação de Ridley & Jopling, empregada em pesquisas, utiliza o conceito espectral. Baseia-se em critérios clínicos, baciloscópicos, imunológicos e histopatológicos. Considera as formas polares tuberculoide (HT) e virchowiana (HV), e subdivide a dimorfa (HD) em dimorfa-tuberculoide (HDT), dimorfa-virchowiana (HDV) e dimorfa-dimorfa (HDD). A forma indeterminada (HI), hanseníase indeterminada, também podem ser adicionados a esta classificação, que corresponde a fase inicial da doença (Lastória at al, 2012; Simon at al, 2011).

A hanseníase é expressa patologicamente através de formas clínicas polares e espectrais, dependendo principalmente da resposta imune do hospedeiro ao bacilo. O teste de Mitsuda ajuda a avaliar essa resposta. O teste consiste na inoculação intradérmica de suspensão de bacilos (provenientes de humanos ou de tatus e mortos pelo calor) e análise feita após quatro semanas. A positividade é confirmada quando o resultando mostra uma pápula infiltrada. A ausência de alteração cutânea configura o teste negativo. Segundo o resultado da reação de Mitsuda, os pacientes podem ser classificados em suscetíveis ou resistentes à doença, pois a reação é sempre negativa em virchowianos e positiva em tuberculóides. (Simon at al, 2011; Foss, 1997).

A forma indeterminada (HI) da Hanseníase, que se inicia após 2 ou até 5 anos de incubação do bacilo, é caracterizada pela presença da mácula hipocrômica ou eritematosas, associada a distúrbios de sensações ou simplesmente por áreas de hipoestesia na pele, normalmente a primeira alteração de sensibilidade é térmica. Não há comprometimento de troncos nervosos nesta forma clínica, apenas ramúsculos nervosos cutâneos. A pesquisa de BAAR revela-se negativa. Após período de tempo que varia de

poucos meses até anos, ocorre evolução para cura, por resposta do sistema imunológico ou pode evoluir para outra forma clínica. Histologicamente, existe uma infiltração perineural inespecífica, na qual os bacilos são raramente encontrados (Simon at al, 2011; Araújo, 2003).

Na forma tuberculoide (HT), a doença é limitada pela boa resposta imune celular do hospedeiro. As lesões cutâneas, isoladas e assimétricas, são placas eritêmato-hipocrômicas ou eritematosas, bem delimitadas, frequentemente com bordas externas elevadas e centro normal, apresentando alteração importante da sensibilidade, seu crescimento centrífugo lento leva à atrofia no interior da lesão, que pode, ainda, assumir aspecto tricofitóide, com descamação das bordas. Podem apresentar alopecia e anidrose, pelo comprometimento dos anexos cutâneos e espessamento de filete nervoso próximo. Observa-se, ainda, as variedades: infantil e a forma neural pura. A primeira manifesta-se em crianças conviventes com portadores de formas bacilíferas e localiza-se principalmente na face. Na segunda, a alteração sensitiva, com ou sem espessamento neural evidente, é a única manifestação na forma neural pura. A análise histológica mostra os granulomas bem definidos e invadindo as fibras nervosas com bacilos raros. A baciloscopia é negativa. A HT, juntamente com a HI constituem as formas paucibacilares da hanseníase. Apesar da possibilidade de cura espontânea na HT, a orientação é que os casos sejam tratados para reduzir o tempo de evolução da doença e o risco de dano neural. Esses pacientes não são considerados transmissores da doença (Lastória at al, 2012; Simon at al, 2011; Araújo, 2003).

A forma virchowiana (HV) é a forma multibacilar, reconhecida por corresponder ao pólo de baixa resistência, dentro do espectro imunológico da doença (Araújo, 2003). É caracterizada clinicamente por múltiplas lesões cutâneas polimorfas e presença de algumas manifestações sistêmicas resultantes da infiltração bacteriana, a exemplo: rinite, lagoftalmia, conjuntivite, linfadenopatia, hepatoesplenomegalia, atrofia testicular, anemia e osteoporose. As lesões apresentam limites imprecisos e cores variáveis, de hipocrômica a avermelhada ferruginosa e pode ou não ser acompanhada por hipoestesia ou anestesia. Pápulas, placas ou nódulos podem ser visto na forma HV. Há rarefação dos pelos nos membros, cílios e supercílios (madarose). A infiltração da face, incluindo os pavilhões auriculares, com madarose e manutenção da cabeleira, forma o quadro conhecido como fácies leonina. O comprometimento nervoso é difuso, afetando ramos que inervam a pele, vasos e troncos nervosos. O comprometimento destes últimos é que vão levar as deficiências funcionais e as sequelas, se não tratados a tempo. A HV

apresenta baciloscopia fortemente positiva e representa nos casos virgens de tratamento, importante foco infeccioso ou reservatório da doença (Simon at al, 2011; Araújo, 2003, Lastória at al, 2012).

A forma dimorfa (HD), representa o grupo com instabilidade imunológica, por isso existe uma grande variação nas suas manifestações clínicas, em qualquer um dos sítios afetados pelo *M. leprae*, como na pele, nos nervos, ou no comprometimento sistêmico. As lesões cutâneas dos dimorfo-tuberculoides lembram as dos tuberculoides, porém são mais numerosas e menores; o espessamento dos nervos tende a ser irregular, não tão intenso, contudo mais numeroso. As lesões cutâneas dos dimorfo-dimorfos mostram características entre as formas tuberculoide e virchowiana, sendo pouco simétricas, e o acometimento nervoso é moderado; são sugestivas placas eritematosas, com bordas externas esmaecentes e internas bem definidas com centro oval hipopigmentado (aspecto em fóvea). As lesões cutâneas dos dimorfo-virchowianos lembram as dos virchowianos, tendendo a ser numerosas, não tão simétricas e com áreas anestésicas. A infiltração assimétrica da face, dos pavilhões auriculares, e a presença de lesões no pescoço e nuca são elementos sugestivos desta forma clínica. As lesões neurais costumam ser precoces e assimétricas, podendo levar a sequelas. A baciloscopia pode ser positiva ou negativa, com cargas bacilares variáveis (Araújo, 2003; Lastória at al., 2012).

5) IMUNOPATOGÊNESE DA HANSENÍASE

A ampla diversidade de formas clínicas da Hanseníase é relacionada à resposta imune do hospedeiro. Dependendo da atividade macrofágica, da subpopulação de linfócitos T envolvida e perfil de citocinas secretado no sítio do patógeno, haverá predominância de mecanismos de defesa (resistência à infecção) ou de disseminação da doença (susceptibilidade à infecção). Um marcador específico para o *M. leprae*, é o PGL-1, glicolipídeo fenólico-1, componente específico da parede celular desta bactéria, não ocorrendo reação cruzada com outra micobactéria, como a *M. tuberculosis* (Foss, 1997).

Apesar de a resposta imune adaptativa ter sido bem abordada na Hanseníase e em outras doenças infecciosas, a resposta imune inata vem sendo avaliada apenas mais recentemente. Entre os componentes da resposta imune inata, as quimiocinas representam um importante mediador de interações entre as células e os tecidos durante uma agressão por patógeno (GULIA et al., 2010; SIMON et al., 2011).

Estima-se que um pequeno percentual (<1%) dos indivíduos que entram em contato com o *M. leprae* desenvolve a doença, o que indica, portanto, que a maioria da população

consegue eliminar ou conviver bem com o bacilo quando há infecção. Essa informação sugere que fatores genéticos e o padrão imunológico do indivíduo em resposta a infecção pelo bacilo, estão relacionados com a resistência ou a susceptibilidade ao desenvolvimento da doença (GULIA et al., 2010; SIMON et al., 2011). Em aspectos imunológicos, a hanseníase pode apresentar diferentes perfis de respostas que estão relacionados com as manifestações clínicas da doença. Depois de penetrar as barreiras naturais do corpo, o patógeno pode desencadear uma reação inflamatória nos tecidos, ativando a resposta imune inata e recrutando células fagocíticas. Após o reconhecimento dos antígenos do bacilo por células apresentadoras de antígeno, há a ativação das células envolvidas na resposta imune adaptativa, sobretudo os linfócitos T $CD4^+$. As células T auxiliares (Linfócitos T $CD4^+$) são subdivididas em quatro subtipos com ações específicas na imunomodulação das defesas contra os patógenos, Th1, Th2, Th17 e T regulatórias (T reg) (ABBAS et al., 2008; GULIA et al. 2010; PALERMO et al., 2012; SIMON et al., 2011).

A população das células Th1 produz as citocinas IL-2, IFN-γ e TNF-β, responsáveis pela manutenção da resposta imune celular. A IL-2 ativa receptores dos linfócitos CD4+, estimulando a formação de clones celulares, responsáveis pela manutenção da produção de citocinas associado a isso, estimulam células NK, com ação de potencializar uma maior produção de IFN-γ. O IFN-γ age sobre macrófagos, estimulando a fagocitose e os mecanismos de ativação celular, levando a maior produção de TNF-α, que potencializa a resposta macrofágica.

A resposta Th2 é mediada pelas citocinas IL-4, IL-5, IL-6 e IL-13. A IL-4 é supressora da atividade dos macrófagos, com isso ocorre uma diminuição e até supressão da resposta Th1 do hospedeiro, provocando um desvio da resposta imune. A IL-4 estimula linfócitos B, que se tornam produtores de imunoglobinas, e mastócitos, que passam a produzir mais IL-4, incrementando a resposta supressora macrofágica. O próprio *M. leprae* pode apresentar mecanismos de escape à oxidação intramacrofágica, pela produção dos antígenos PGL-1 e LAM (lipoarabinomanana), com função supressora da ativação de macrófagos, proporcionando condições para que o bacilo fique incubado no citoplasma desta célula, multiplicando-se e formando globias (Células de Virchow) (Foss, 1997; Simon at al, 2011).

Nos pacientes com a forma tuberculoide (HT), existe uma forte resposta Th1. O desenvolvimento de uma resposta imune inata eficaz, juntamente com a baixa virulência do *M. leprae*, podem mediar a destruição do bacilo e ativar a imunidade celular. Essa

indução pode levar a resistência à doença. Mesmo a resposta sendo eficiente, essa forma clínica apresenta destruição de fibras nervosas bem delimitadas, em áreas especificas, levando perda da sensibilidade térmica e dolorosa, com lesões pouco numerosas e bem delimitadas. (Simon at al, 2011; Machado at al, 2004)

Quando a resposta Th1 é falha, ocorre disseminação do bacilo, levando ao quadro da hanseníase virchowiana (HV), apesar da exacerbação e especificidade da resposta humoral, do tipo Th2, esta é inefetiva para o controle dos bacilos. Com isso, os macrófagos encontram-se repletos de parasita e há escassez de linfócitos na lesão (Foss, 1997; Machado et al., 2004). As células Th2, através da secreção de IL-4, IL-5 e IL-13, promover a produção de anticorpos. A resposta de Th2 conduz à inibição de macrófagos e supressão da resposta imune celular. A IL-10 também é uma citocina imunossupressora, que desempenha um papel importante na resposta imune especifica ineficiente ao *M. leprae.* Assim, as formas clínicas com predomínio de resposta Th2 são classificadas como MB, haja vista que essa resposta não é eficaz para eliminar o *M. leprae*. As respostas Th2 estão fortemente presentes em algumas infecções parasitárias por helmintos (Simon at al, 2011).

As formas borderlines, também conhecidas como dimorfas, representam um padrão clínico e imunológico de resposta intermediária. Os mecanismos imunológicos que determinam as formas dimorfas ainda não foram bem estabelecidos (Simon at al, 2011; Machado at al, 2004).

6) DIAGNÓSTICO

O *M. leprae* é um bacilo com alto poder infectante e baixo poder patogênico. Uma vez que ele invada o organismo e que não seja eliminada pelo sistema imune, irá se colonizar preferencialmente células da pele e células de Schwann (Lastória at al, 2012). Nas formas mais graves da doença, a sua disseminação aumenta, afetando outras estruturas, como linfonodos, olhos, testículos, fígado e baço, locais estes em que o bacilo não encontra resistência para a sua multiplicação (Araújo, 2003). Estes achados costumam acontecer na forma multibacilar da doença, por apresentar alta carga bacilar.

O diagnóstico é feito por exames clínicos, baciloscópicos, imunológicos e histopatológicos (Lastória at al, 2012). Pelo Ministério da Saúde, a classificação funcional da hanseníase é baseada no número de lesões: Paucibacilar (menor ou igual a 5 lesões) e Multibacilar (maior que 5 lesões), as formas HI e HT correspondem a paucibacilar e as formas HD e HV a multibacilar.

6.1 Anamnese e Exame Físico

O diagnóstico é essencialmente clínico, através de exames dermatoneurológicos, em busca de lesões cutâneas e alterações de sensibilidade (Guia de Vigilância Epidemiológica, 2007).

Entre os achados dermatológicos, é importante destacar: manchas pigmentares ou discrômicas, placas, infiltração, tubérculos e nódulos. Na hanseníase, as lesões de pele sempre apresentam alteração de sensibilidade. Esta é uma característica que as diferencia das lesões de pele provocadas por outras doenças dermatológicas (Guia do Ministério da Saúde, 2003; Lastória at al, 2012).

Devido à destruição das terminações nervosas livres, a sensibilidade é alterada nas lesões. Inicialmente a térmica, seguida da dolorosa e tátil. A neurite, geralmente, manifesta-se através de um processo agudo, acompanhado de dor intensa e edema. No início, não há evidência de comprometimento funcional do nervo, mas, frequentemente, a neurite torna-se crônica e passa a evidenciar o comprometimento neural, através da perda da capacidade de transpiração, causando ressecamento na pele. Há perda de sensibilidade, causando dormência e há perda da força muscular, causando paralisia nas áreas inervadas pelos nervos comprometidos. Quando o acometimento neural não é tratado pode provocar incapacidades e deformidades pela alteração de sensibilidade nas áreas inervadas pelos nervos comprometidos (Guia do Ministério da Saúde, 2003).

A prova da histamina mostra ausência do eritema reflexo e a da pilocarpina não induz à sudorese na lesão. É importante a palpação de nervos, pesquisando-se dor, espessamento e aderência aos planos adjacentes. Os mais frequentemente comprometidos são: radial, ulnar, mediano, fibular comum, tibial posterior, grande auricular, facial e trigêmio. (Lastória at al, 2012; Araújo, 2003).

O teste neurológico deve ser realizado no início, meio e final do tratamento, a fim de avaliar a melhora do quadro neurológico do paciente. Em relação ao do grau de incapacidade é imprescindível avaliar a integridade da função neural e o grau de incapacidade física no momento do diagnóstico, assim como se há estado reacional. O exame é realizado testando a sensibilidade dos olhos, mãos e pés. É recomendada a utilização do conjunto de monofilamentos de Semmes-Weinstein (6 monofilamentos: 0.05g, 0.2g, 2g, 4g, 10g e 300g), nos pontos de avaliação de sensibilidade em mãos e pés, e do fio dental (insípido) para os olhos. Considera-se, grau 0 quando existe resposta ao filamento de 2g (cor violeta), grau 1 de incapacidade, ausência de resposta ao filamento

igual ou mais pesado que o de 2g (cor violeta) e grau 2 quando não existe resposta ao filamento de 300g (Guia de Vigilância Epidemiológica, 2007).

A avaliação da função motora de grupos musculares específicos deve ser feita principalmente nos pacientes em tratamento, com a finalidade de detecção precoce de incapacidades. Para avaliação da força motora, preconiza-se o teste manual da exploração da força muscular, a partir da unidade músculo-tendinosa durante o movimento e da capacidade de oposição à força da gravidade e à resistência manual, em cada grupo muscular referente a um nervo específico. Sequelas bem definidas podem ser encontradas já no período do diagnóstico, tais como: paralisia facial do tipo periférico unilateral ou bilateral, ou paralisia do ramo orbicular do nervo zigomático, provocando o lagoftalmo, epífora e exposição da córnea; mão em garra (garra do quarto e quinto quirodáctilos ou garra completa); mão caída; pé caído, garra de artelhos que pode ser acompanhada do mau perfurante plantar (Araújo, 2003).

6.2 Exames complementares

A baciloscopia é um dos exames complementares mais importantes para se concluir o diagnóstico e definir a classificação do paciente em Paucibacilar e Multibacilar (Simon at al, 2011; Araújo, 2003; Lastória at al, 2012; Guia de Vigilância Epidemiológica, 2007).

Outros exames realizados são o Teste de Mitsuda, da Histamina e da Pilocarpina. Afim de analisar o nível de resposta celular e do comprometimento neurológico do paciente (Lastória at al, 2012; Araújo, 2003).

6.3 Diagnóstico Diferencial

A Hanseníase faz diagnóstico diferencial tanto com outras doenças da pele quanto neurológicas que apresentem sinais e sintomas semelhantes aos seus. As principais doenças que provocam lesões de pele semelhantes às da Hanseníase são: Pitiríase Versicolor, Eczemátide, Tinha do corpo e Vitiligo. A diferença primordial entre essas doenças e a hanseníase está na perda de sensibilidade que somente o *M. leprae* provoca. Entre as doenças que geram lesões neurológicas semelhantes à Hanseníase, estão: Síndrome do túnel do carpo, Neuralgia parestésica, Neuropatia alcoólica, Neuropatia diabética e as lesões por esforços repetitivos (Guia do Ministério da Saúde, 2003).

7) TRATAMENTO

Com a melhora dos programas de saúde do governo, maior busca e rastreamento de novos casos de hanseniase, a implementação do tratamento poliquimioterápico (PQT), diagnósticos precoces e a supervisão tratamento estão sendo realizados. A hanseníase passou a ser uma doença curável e com bom prognóstico (Guia do Ministério da Saúde, 2003; Guia de Vigilancia Epidemiológica, 2007). O tratamento da hanseníase compreende: quimioterapia específica, supressão dos surtos reacionais, prevenção de incapacidades físicas, reabilitação física e psicossocial (Araújo, 2003).

A PQT com seu esquema de múltiplas drogas, tem ação bactericida e atividade bacteriostática, impedindo assim que a doença se desenvolva e a transmissão seja interrompida, além de evitar que o bacilo crie resistencia ao tratamento. A duração do tratamento e a combinação dos medicamentos é determinada pela classificação em PB ou MB (Araújo, 2003; Simon at al, 2011).

Os pacientes PB recebem tratamento que dura seis meses, com limite máximo de nove meses. As drogas utilizadas para o tratamento são: 600 mg de Rifampicina em dose supervisionada mensal, associada a 100 mg de Dapsona diariamente. A recomendação para os pacientes MB é de 600 mg de Rifampicina e 300 mg de Clofazimina em dose supervisionada mensal, associada a 100 mg de Dapsona e 50 mg de Clofazimina diariamente por 12 meses, havendo uma tolerância de até 18 meses para completá-lo. Efeitos adversos aos medicamentos são infrequentes, sendo os principais: anemia hemolítica, hepatite, meta-hemoglobinemia, agranulocitose, síndrome pseudogripal, síndrome da dapsona, eritrodermia, dermatite esfoliativa e plaquetopenia. Os mais graves relacionam-se à dapsona, e geralmente ocorrem nas primeiras seis semanas. Os casos multibacilares avançados, com infiltração exuberante da pele e que apresentem pouca melhora com as 12 doses, deverão receber 24 doses em até 36 meses. O tratamento é considerado efetivo após a sua conclusão e melhora dos sintomas, independentemente da negativação baciloscópica. Para crianças, a dose é ajustada de acordo com o peso. Recidivas são raras, ocorrendo após cinco anos (Araújo 2003, Lastória at al, 2012; Simon at al, 2011).

Existem tratamentos alternativos, disponíveis nos centros de referência, para pacientes com impossibilidade de usar os esquemas padronizados, incluindo o esquema ROM (rifampicina, ofloxacina e minociclina) para tratamento de lesão única de pele em pacientes paucibacilares. (Araújo, 2003; Guia do Ministério da Saúde, 2002)

O sucesso do tratamento da Hanseníase envolve terapia antimicrobiana apropriada, tratamento dos estados reacionais, prevenção e tratamento de incapacidades, além de intervenção psicossocial. Por gerar grande impacto psicológico e social, justifica-se tanto avanços para abordagem multidisciplinar ao paciente, quanto à necessidade de ações em saúde que visem o controle da doença (Lastória at al, 2012).

8) COMPLICAÇÕES CLÍNICAS

8.1 Estados Reacionais

Antes de iniciar, durante ou mesmo ao término do tratamento, o paciente pode apresentar um desequilíbrio entre o sistema imunológico e o *M. leprae*, com um quadro inflamatório agudo, intercalado ao quadro crônico da doença, que necessita ser tratado imediatamente. Esse processo é denominado surto reacional, que pode ser de dois tipos: Reacional Tipo 1 ou Reação Reversa (RR) e Reacional Tipo 2 ou Eritema Nodoso Hansênico (ENH) (Araújo, 2003; Simon at al, 2011; Lastória at al; 2012).

É estimado que cerca de 30-50% dos pacientes apresentam episódios reacionais no decorrer da doença (Simon at al, 2011). Os estados reacionais são a principal causa de lesões dos nervos e de incapacidades provocadas pela hanseníase. Portanto, é importante que o diagnóstico dos mesmos seja feito precocemente, para se dar início imediato ao tratamento, visando prevenir essas incapacidades. O diagnóstico é feito através da realização do exame dermatoneurológico (Guia do Ministério da Saúde, 2002).

As reações seguem-se a fatores desencadeantes, tais como: infecções intercorrentes, vacinação, gravidez e puerpério, medicamentos iodados, estresse físico e emocional. Existem relações com a formas dimorfas (HD) da hanseníase (Araújo, 2003; Simon at al, 2011). Embora estes fatores de risco sejam conhecidos, os mecanismos responsáveis pelas reações ainda não são totalmente compreendidos (Simon at al, 2011).

8.1.1 Reação Tipo 1 ou Reação Reversa (RR)

A reação tipo 1 é caracterizada por inflamação da pele, dos nervos ou em ambos. Ocorre em 30% dos pacientes susceptíveis, a maioria com a forma HD, representando a principal causa de danos nervosos na hanseníase (Simon at al, 2011). Embora possa aparecer em qualquer estágio evolutivo da doença, um risco mais elevado de RR ocorre após o início da quimioterapia. Em média nos 2 primeiros meses de tratamento. As características clínicas incluem edema de mãos, rosto e pés, associado com neurite extremamente dolorosa e/ou lesões de pele edematosos com ou sem ulceração (Simon at

al, 2011; Chaitanya at al, 2013). Os sintomas sistêmicos são inflamação incomum, mas aguda de nervos periféricos, que quando não tratada rapidamente e de forma adequada levará a permanente perda da função nervosa, gerando os graus de incapacidade (Chaitanya at al, 2013; Guia do Ministério da Saúde 2003). Os nervos mais comprometidos são os ulnares e medianos nos membros superiores, fibular comum e tibial posterior nos membros inferiores e facial e grande auricular no segmento cefálico (Araújo, 2003).

Embora seja considerada reação mediada pela imunidade celular, ainda não está claro o mecanismo da resposta imune na RR. Estudos mostram ser majoritariamente uma resposta Th1 com infiltração de células T CD4+ na pele e nos nervos com níveis elevador de TNF-α e IFN-γ no local da lesão. (Araújo, 2003; Lastória at al, 2012; Chaitanya at al, 2013).

É necessário diferenciar Reação Reversa das recidivas. Os casos de recidivas geralmente ocorrem em cerca de um ano após a conclusão do tratamento, sendo uma manifestação clínica insidiosa, que pode ser acompanhada por eritema de algumas lesões antigas, geralmente com nervos levemente comprometidos e não há manifestações sistêmicas tão significativas (Simon at al., 2011).

O tratamento preconizado para a RR é com uso de corticoesteróides orais, como a prednisona 1-2mg/kg/dia (Chaitanya at al, 2013; Simon at al, 2011). Além da imobilização inicial do membro afetado, em casos de neurite, e após melhora da dor, fisioterapia para evitar ou melhorar as sequelas. (Guia do Ministério da Saúde, 2002; Simon at al, 2011).

8.1.2 Reação Tipo 2 ou Eritema Nodoso Hansênico (ENH)

É quadro clínico caracterizado principalmente pela presença de nódulos vermelhos e dolorosos, febre, dores articulares, dor e espessamento nos nervos e mal-estar generalizado. Geralmente as lesões antigas permanecem sem alteração. (Guia do Ministério da Saúde, 2002)

Reação tipo 2 relaciona-se à imunidade humoral e a antígenos bacilares, com deposição de imunocomplexos nos tecidos. Afeta pacientes com respostas imunes celulares pobres, mas com a resposta humoral preservada contra o *M. leprae.* Apresenta-se com níveis elevados de imunoglobulinas circulantes. É comum em pacientes com as formas HDV e HV, com índices baciloscópicos elevados. Ocorre geralmente após seis meses de tratamento da doença (Araújo, 2003; Simon at al, 2011; Lastória at al; 2012).

Por razões ainda desconhecidas, há uma associação entre ENH e o gênero masculino, embora possa ser simplesmente ligada à maior incidência da forma MB da doença entre os homens ou para outros fatores de risco mais frequentes ligada ao sexo masculino (por exemplo, o uso de álcool) (Simon at al., 2011).

Há aumento significativo de citocinas séricas, como o TNF-α e o IFN-γ sem, contudo, haver mudança definitiva da condição imunológica do paciente (Araújo, 2003). A saúde geral é comprometida. As características comuns são febre, geralmente alta e prolongada, e toxemia (em função do TNF-α), com ou sem linfonodos palpáveis, dores musculares e ósseas, geralmente tibial, que podem ser generalizadas. Os pacientes podem desenvolver artrite, irite, iridociclite, orquite, epididimite, neurite, glomerulonefrite, e hepatoesplenomegalia. A neurite é menos agressiva do que a observada em RR (Simon at al., 2011; Araújo, 2003).

Em função dos níveis elevados de TNF-α, a talidomida é a droga de escolha para o tratamento da ENH, exceto no caso das mulheres gestantes ou pacientes que apresentam reação à talidomida. (Simon at al, 2011; Machado at al, 2004).

A dose da talidomida é de 100 a 400mg/dia, conforme a intensidade do quadro. Na impossibilidade do seu uso, prescreve-se prednisona, na dose 1 a 2mg/kg/dia. Em situações com neurite é indicada a associação da Talidomida e da Prednisona. Em mulheres em idade fértil, a pentoxifilina na dose de 1.200mg/dia, dividida em doses de 400mg de 8/8 horas, associada ou não ao corticoide, é uma opção terapêutica (Lastória at al., 2012; Guia de Vigilância Epidemiológica, 2007). No entanto, a administração concomitante da talidomida com prednisona pode aumentar o risco de trombose venosa profunda. Devido a disso, em alguns casos a Clofazimina é administrada juntamente com a prednisona. Contudo, o seu efeito leva cerca de 4 a 6 semanas para ter início. A descoloração da pele é um efeito colateral da clofazimina, o que pode ser estigmatizante para o paciente (Kamath at al; 2014)

Em síntese, o tratamento consiste em: manter a poliquimioterapia; caso o doente ainda esteja em tratamento específico, introduzir corticosteroide; em caso de comprometimento neural, segundo o esquema já referido, imobilizar o membro afetado; em caso de neurite associada, monitorar a função neural sensitiva e motora e reduzir a dose da talidomida e/ou do corticóide, conforme resposta terapêutica; programar e realizar ações de prevenção de incapacidades (Guia de Vigilância Epidemiológica, 2007).

9) RELAÇÃO ENTRE OS SISTEMAS NERVOSO, ENDÓCRINO E IMUNOLÓGICO

9.1 O Eixo Hipotálamo-Hipófise-Adrenal (HHA)

Está bem estabelecido que os sistemas endócrino, nervoso e imunológico estão envolvidos em múltiplas interações durante a resposta do hospedeiro aos estímulos de patógenos, buscando orquestrar respostas que consigam combater tais ameaças. Os sistemas hormonal e neural podem ser ativados por condições de estresse, que afetam diretamente o padrão de resposta das células do sistema imunológico. Existem também ligações anatômicas entre os sistemas nervoso e imune, como à presença das células imunes dentro do encéfalo e a inervação pelo sistema autônomo de órgãos linfáticos, reafirmando a estreita relação existente entre esses dois sistemas (Bottasso at al., 2012).

O eixo hipotálamo-hipófise-adrenal desempenha um papel central na regulação da sinalização de diversos sistemas fisiológicos como endócrino, urinário e imunológico. A interação entre citocinas inflamatórias, o sistema neural e o endócrino é regulada sobremaneira pela ação de dois hormônios: Cortisol e ACTH. A maior parte do cortisol secretada (aproximadamente 90%) é ligada aos corticosteroides-globulinas no sangue. O Cortisol livre é a forma ativa do hormônio e é convertido à cortisona por uma enzima, a 11beta-hidroxiesteroide-desidrogenase tipo 2 (11-HSD II). Já a 11beta-hidroxiesteriode-desidrogenase tipo 1 (11-HSD I) faz a conversão da cortisona em cortisol (Rhen at Cidlowski, 2005).

O cortisol atua de três maneiras distintas dentro da célula. Primeiro, o receptor glicocorticoide-cortisol realiza movimentos complexos para o núcleo, onde se liga a uma estrutura do DNA da célula, chamados de elementos glicocorticoides responsivos. O resultado é um recrutamento complexo que promove a coativação ou supressão de proteínas que modificam a estrutura da cromatina, facilitando deste modo ou inibindo a montagem da maquinaria de transcrição basal e a iniciação de transcrição por RNA-polimerase II. Em segundo, a regulação dos outros genes responsivos a glicocorticoides envolve interações entre o receptor de glicocorticoide-cortisol e os fatores de transcrição e outros complexos, tais como fator k nuclear Beta (NFk-β). Estas últimas ações parecem ocorrer em níveis mais baixos de cortisol do que a primeira. O terceiro mecanismo é a sinalização de glicocorticoide através de receptores associados a membrana e segundos mensageiros (chamada de vias não genômica). As evidências indicam que o receptor de glicocorticoides inibe a inflamação através de três mecanismos: mecanismos genômicos diretos e indiretos e mecanismos não genômicos (Rhen at Cidlowski, 2005).

As citocinas inflamatórias, como o fator de necrose tumoral (TNF-α) e a IL-1 podem seletivamente regular os níveis do receptor de glicocorticoides. Isso sugere o seu papel na regulação de respostas inflamatórias (Rhen at Cidlowski, 2005). A resposta inflamatória pode ser aguda, como em danos físicos ou infecção que geralmente resulta em cura, removendo assim o estímulo e reparação do tecido. Alternativamente, a resposta crônica que é prolongada e envolve inflamação ativa, provoca danos teciduais e com tentativas de reparo, como pode ser visto nas infecções de longo prazo e doenças autoimunes, pode ser estabelecido (Bottasso at al., 2012).

O sistema nervoso participa através da ativação dos receptores de dor periféricos, como resposta à ação das citocinas e de mediadores inflamatórios. O impulso nervoso é transmitido pelas projeções dos axônios, através do corno dorsal da coluna, até chegar ao trato lemniscal, que transmite as informações para o tálamo, encaminhando ao cortéx sensorial. A ativação dessa via pode estimular o eixo HHA. Com isso, os glicocorticoides liberados inibem a síntese das citocinas e dos mediadores inflamatórios. As citocinas podem atuar diretamente sobre o cérebro para ativar o eixo HHA. Qualquer desregulação nesse circuito, seja por hiperatividade ou hipoatividade do eixo provoca alterações sistêmicas na inflamação e imunidade. A hiperatividade do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal na ausência de inflamação, como na síndrome de Cushing, faz com que a imunossupressão aumente a susceptibilidade à infecção. Estresses físicos, dor, trauma emocional e restrição calórica também ativam o eixo hipotálamo-hipófise-adrenal eixo e causam imunossupressão. No entanto, a diminuição da atividade do eixo com níveis reduzidos de glicocorticoides, aumentam a susceptibilidade e a gravidade da inflamação. Pacientes com Doença de Addison, por exemplo, necessitam de suplementação com glicocorticoides durante a infecção para evitar os efeitos danosos das citocinas inflamatórias. (Rhen at Cidlowski, 2005).

É importante destacar também que os glicocorticoides podem inibir a produção de prostaglandina através de três mecanismos independentes: a indução e ativação de anexina I, a indução da fosfatase MAPK 1 e a repressão da transcrição da ciclo-oxigenase 2 (Rhen at Cidlowski, 2005).

9.2 O papel do cortisol em doenças infecciosas

O glicocorticoide mais importante no ser humano é o cortisol. Sob condições normais, ele desempenha um papel modulador sobre a resposta imune celular, enquanto que em concentrações mais elevadas os seus efeitos são principalmente

imunossupressores. Em geral, o cortisol tem um efeito regulador negativo para a síntese de várias citocinas (IL-1β, IL-2, IL-6, IL-12, IFN-γ e TNF-α) e o sistema fagócito mononuclear. (D'Attilio et al., 2013).

As respostas imunes e inflamatórias que promovem lesões podem ser locais ou sistêmicas, envolvendo uma ampla gama de alterações clínicas e bioquímicas (Bottasso et al., 2012). A tuberculose (TB) constitui um modelo natural em que os processos essenciais para manter a homeostase e estratégias defensivas bem sucedidos podem ser prejudiciais na infecção crônica. Mudanças catabólicas, como resultado de alterações do eixo neuro-imuno-endócrino, diminuição da ingestão de alimentos e a consequente redução de peso corporal estão envolvidos na sua piora clínica, que é geralmente visto em pacientes com TB ativa (Botasso et al., 2012).

A TB é adquirida através da inalação de partículas transportadas por via aérea contendo *M. tuberculosis*, atingindo os pulmões, a micobactéria infecta principalmente e reside em macrófagos alveolares e células dendríticas, ou em monócitos recrutados a partir de sangue periférico. Macrófagos geralmente constituem a primeira linha de defesa eficaz contra as micobactérias, embora o *M. tuberculosis* possa se adaptar para sobreviver e permanecer dentro destas células durante anos. Os indivíduos que apresentam uma resposta imune eficaz para conter o *M. tuberculosis*, podem controlar a infecção primária, impedindo a proliferação bacilar e limitando a disseminação pelo organismo. (Botasso at al, 2012). Esta resposta envolve a ativação do eixo HHA, que apenas mantem a homeostase, mas também protege o hospedeiro contra os efeitos nocivos associados a lesões. Em situações onde o agente patogênico não pode ser erradicado com sucesso, esta resposta acaba por ser prejudicial, favorecendo o desenvolvimento de danos inflamatórios, patologia e as manifestações clínicas decorrentes da doença (D'Attilio et al., 2013). As complicações clínicas decorrem, sobretudo do processo inflamatório, provocadas pela infecção por micobactérias. A sintomatologia depende do local e da intensidade da inflamação (Bottasso et al., 2012). Pacientes com o quadro infeccioso apresentam níveis mais baixos de cortisol no liquido pleural, não descartando a possibilidade do uso de corticoide em algumas situações (D'Attillio et al., 2013). O cortisol pode favorecer a perda de massa corporal, observada em alguns pacientes, uma vez que mobiliza depósitos de lipídeos por induzir a lipólise e inibir a síntese de proteína e estimular a proteólise em células do músculo. Níveis aumentados de cortisol podem também estar envolvidos no estado catabólico por inibição da ingestão de alimentos e, assim, induzir perda de peso corporal (Santucci et al., 2011).

9.3. Efeito do cortisol na Hanseníase

A Hanseníase pode induzir alterações endócrinas, por envolvimento direto dos tecidos ou devido às alterações da resposta imune. É comum o relato de alterações como: hipogonadismo, infertilidade e osteoporose. Esses transtornos geralmente ocorrem tardiamente no curso da doença e são frequentemente assintomáticos. As lesões teciduais ocorrem devido a resposta imune mediada pelas citocinas inflamatórias, que acabam lesando os tecidos (Singh et al., 2015; Rodríguez et al., 2012).

Existem poucos estudos mostrando a influência do eixo HHA, especialmente no que diz respeito aos níveis de cortisol sérico do paciente. Em um desses estudos, onde foi avaliado o nível de cortisol em pacientes com episódios reacionais do tipo 1 (RR), observou-se que dos níveis de cortisol no tecido lesado eram significativamente menores em comparação ao tecido normal. (Chaitanya et al., 2013).

Os níveis de cortisol em circulação e na periferia regulam uma série de citocinas pró-inflamatórias, que por sua vez controlam as inflamações localizadas. A presença das micobacterias expõem os nervos a danos durante os episódios inflamatórios agudos. O cortisol tem efeitos anti-inflamatórios e a concentração local de cortisol em qualquer célula ou tecido não é dependente da concentração que atinge o tecido a partir da circulação, mas também de enzimas envolvidas. Como exemplo, a 11-HSD I e 11-HSD II, que são as enzimas de transporte de cortisol-cortisona, presentes no local que regulam as concentrações locais para atender às necessidades do tecido. As citocinas pró-inflamatórias como o TNF-α e a IL-1β são conhecidas por aumentar a atividade redutase da enzima conversora de cortisona em cortisol ativo. Qualquer defeito nestas atividades pode afetar o mecanismo anti-inflamatório.

Foi observada, além dos níveis baixos de cortisol circulatório, uma diminuição do cortisol urinário de 24h, dos pacientes com RR, em relação aos pacientes que não apresentaram o quadro reacional (Chaitanya et al., 2013).

Durante os episódios reacionais tipo 1 (RR) e tipo 2 (ENH), o Ministério da Saúde recomenda o uso de corticosteroide durante o tratamento: 1 a 2 mg/kg de peso do corpo, por pelo menos 12 semanas. Para a reações graves tipo 2, o Ministério da Saúde recomenda a mesma dose de corticosteroide, com adição de talidomida (Oliveira et al., 2013).

Apesar das informações reportadas acima sobre a Hanseníase, vale destacar que a maioria dos estudos se concentra na compreensão dos mecanismos imunológicos e citocinas envolvidas na susceptibilidade ou resistência à doença. Entretanto, não há

estudos que objetivam compreender o papel do cortisol nas manifestações clínicas da doença (Chaitanya et al., 2013).

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABBAS. A. K.; LICHTMAN, A.H.; PILLAI, S. **Imunologia celular e molecular**. 6ª ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2008. p. 273-378.

ARAUJO, M. G. Hanseníase no Brasil. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 36, n. 3, p. 372-382, mai-jun. 2003

BACCAN, G. C. at al, Hormone levels are associated with clinical markers and cytokine levels in human localized cutaneous leishmaniasis, **Elsevier – Brain, Behavior, and Immunity,** v.25, p.548-554, 2011.

BOTTASSO, O. at al, Adverse neuro-immune–endocrine interactions in patients with active tuberculosis. **Elsevier – Molecular and Cellular Neuroscience**, v.53, p. 77-85, 2013.

BRASIL. Ministério da saúde. **Guia para o Controle da hanseníase**. Brasília, 2002

BRASIL. Ministério da saúde. **Hanseníase. Guia de Vigilância Epidemiológica**. Brasília, caderno 7, p. 1-28, 2009.

BRASIL. Ministério da saúde. Indicadores epidemiológicos e operacionais da hanseníase Brasil- 2014. MS. **Disponível em: <http://portalsaude.saude.gov.br/portalsaude/>**. Acesso em: 16 out. 2015.

CHAYTANYA, V. S. at al, Cortisol and proinflammatory cytokine profiles in type 1 (reversal) reactions of leprosy, **Elsevier – Immunology Letters**, v.156, p.159-167, 2013

D'ATTILIO, L. at al, Levels of inflammatory cytokines, adrenal steroids, and mRNA for GRa, GRb and 11bHSD1 in TB pleurisy, **Elsevier – Tuberculosis,** v. 93, p. 635-641, 2013.

FOSS, N. T. Imunopatologia. In: Aspectos imunológicos da hanseníase. **Medicina Ribeirão Preto**, v. 30, p. 335-339, 1997.

GULIA, A.; FRIED, I.; MASSONE, C. New insights in the pathogenesis and genetics of leprosy. **Medicine Reports**. 2010, 2(30), p.1-5.

KAMATH, S. at al, Recognizing and managing the immunologic reactions in leprosy, **Journal American Academy of Dermatology**, v. 71, n.4, 2014

LASTÓRIA, J.C.; ABREU, M.A. **Hanseníase: diagnóstico e tratamento**, v. 17, n. 4, p. 173-179, 2012

MACHADO, P. R. L. et al. Mecanismos de resposta imune às infecções. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, v. 76, n. 6, p. 647-664, 2004.

MELO, C. M.; SANTOS, J. A. C.; SANTOS, L. A. G.. Dinâmica espaço-temporal da hanseníase no estado de Sergipe (2004-2010). **Scire Salutis**, Aquidabã, v.1, n.2, p.23-34, 2011.

OLIVEIRA, D. T. at al, Clinical variables associated with leprosy reactions and persistence of physical impairment, **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, vol.46, n.5, Set-Out, 2013

PALERMO, M. L.; PAGLIARI, C.; TRINDADE, M. A. B; YAMASHITAFUJI, T. M.; DUARTE, A. J. S.; CACERE, C. R.; BERNARD, G. Increased expression of regulatory T cell and down-regulatory molecules in Lepromatous Leprosy. *Am***. Journal of Tropical Medicine and Hygiene**. 2012, 86(5). P. 878-883.

PIZAN, C. F., at al, Immunological Basis for the Gender Differences in Murine *Paracoccidioides brasiliensis* Infection, **PLoS ONE,** v.5, issue, 5, 2010

RAPOSO, M. T.; NEMES, M. I. B., Avaliação da integração do programa de hanseníase na atenção primária em Aracaju, Estado de Sergipe, Brasil, **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 45, n. 2, p. 203-208, mar-abr. 2012

RHEN, T.; CIDLOWSLKI, J. A, Antiinflammatory Action of Glucocorticoids — New Mechanisms for Old Drugs, **The new england journal of medicine**, v.353, p. 1711-53, 2005.

ROCHA, M. C. N. at al. Óbitos registrados com causa básica hanseníase no Brasil: uso do relacionamento de bases de dados para melhoria da informação, **Ciência & Saúde Coletiva**, vol. 20, n.4, p.1017-1026, 2015.

RODRÍGUEZ, G. at al, La lepra y el testículo, **Biomédica,** v.32, p.13-22, 2012.

SANTUCCI, N. at al, A Multifaceted Analysis of Immune-Endocrine-Metabolic Alterations in Patients with Pulmonary Tuberculosis**, PLoS ONE**, v. 6, issue 10, 2011

SCOLLARD, D. M., at al, Tuberculosis and Leprosy Classical Granulomatous Diseases in the Twenty-First Century, **Dermatol Clin**, v.33, p.541-562, 2015

SIMON, M. at al, Clinical, Immunological, and Genetic Aspects in Leprosy, **Drug Development Research**, v.72, p. 509-527, 2011

SINGH, RK, Bhasin R, Bisht YS, Kumar K. Endocrine dysfunction in patients of leprosy. **Indian J Endocr Metab** v.19, p. 369-72, 2015.

WHO (Word Health Organization). **Weekly epidemiological record**, v. 86, v. 36, p. 389–400, 2011.