



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE MEDICINA**

CRISTIANE SANTANA FERREIRA

**RESPOSTA IMUNE A ANTÍGENOS DE *M. leprae* E
M. tuberculosis NA HANSENÍASE**

ARACAJU
2014

CRISTIANE SANTANA FERREIRA

RESPOSTA IMUNE A ANTÍGENOS DE *M. leprae* E
M. tuberculosis NA HANSENÍASE

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: Prof^aDr^a Amélia Maria Ribeiro de Jesus.

ARACAJU

2014

CRISTIANE SANTANA FERREIRA

RESPOSTA IMUNE A ANTÍGENOS DE *M. leprae* E *M. tuberculosis* NA HANSENÍASE

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: _____
CRISTIANE SANTANA FERREIRA

Orientadora: _____
PROF^aDR^a AMÉLIA MARIA RIBEIRO DE JESUS

BANCA EXAMINADORA

LISTA DE ABREVIATURAS

<i>M .leprae</i>	<i>Mycobacterium leprae</i>
MS	Ministério da Saúde
OMS	Organização Mundial de Saúde
SINAN	Sistema de Informação de Agravos de Notificação
HU	Hospital Universitário-UFS
IB	Índice bacilosscópico
EMG	Eletromiografia
BAAR	Bacilo Álcool-ácido-resistente
HI	Hanseníase Indeterminada
HT	Hanseníase Tuberculóide
HD	Hanseníase Dimorfa
HV	Hanseníase Virchowiana
HDT	Hanseníase DimorfaTuberculóide
HDD	Hanseníase DimorfaDimorfa
HDV	Hanseníase DimorfaVirchowiana
PB	Paucibacilar
MB	Multibacilar
RR	Reação Reversa
ENH	Eritema Nodoso Hansênico
PQT	Poliquimioterapia
BCG	Bacilo Calmette-Guérin
PPD	Derivado Protéico Purificado
GIF	Grau de incapacidade Física
CMI	Imunidade mediada por célula
Th	T auxiliar
NK	Natural Killer (matadoras)
T regs	T reguladoras
TLR (Toll)	Receptor Semelhante a Toll
MHC	Complexo Principal de Histocompatibilidade
PAMPs	Padrões Moleculares Associados ao Patógeno
DNA	Ácido Desoxirribonucléico

IL	Interleucina
TNF	Fator de Necrose Tumoral
TGF	Fator de transformação do crescimento
IFN	Interferon
MCP 1	Proteína Quimiotática de Monócito 1
MIP 1	Proteína Inflamatória de Macrófago 1
CD	Grupamento de Diferenciação
G-CSF	Fator de Estimulação de Colônia de Granulócitos
CCL-20	Quimiocina Ligante 20
FoxP3	Fator de Transcrição Box P3
NOD2	Domínio de Ligação de nucleotídeo 2

SUMÁRIO

1. REVISÃO DE LITERATURA	7
1.1. INTRODUÇÃO.....	7
1.2. SITUAÇÃO EPIDEMIOLÓGICA.....	9
1.3. DIAGNÓSTICO, FORMAS CLÍNICAS E IMUNOPATOGENE.....	10
1.3.1 ASPECTOS DA RESPOSTA IMUNE INATA E ADAPTATIVA À INFECÇÃO PELO M. LEPRAE	15
1.4 EPISÓDIOS REACIONAIS.....	19
1.5. LESÃO NEURAL E INCAPACIDADE.....	21
1.6. TRATAMENTO.....	22
1.6.1. TRATAMENTO DA DOENÇA- POLIQUIMIOTERAPIA (PQT).....	23
1.6.2. TRATAMENTO DOS ESTADOS REACIONAIS.....	23
2. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	25

1. REVISÃO DE LITERATURA

1.1. INTRODUÇÃO

A Hanseníase é uma doença infecto-contagiosa, de evolução lenta, que se manifesta, através de sinais e sintomas dermatoneurológicos como lesões na pele e nos nervos periféricos, principalmente nos olhos, mãos e pés (BRASIL, 2002, p.12). A doença é causada pelo *Mycobacterium leprae*, bactéria intracelular gram-positiva e álcool-ácido-resistente (BAAR) que mede de 1 a 8µm de comprimento por 0,3 µm de largura, que infecta três tipos de células: endoteliais/periendoteliais, monócitos/macrófagos e células de Schwann dos nervos periféricos (PENNA E PONTES, 2005). A predileção pela pele e nervos periféricos confere características peculiares a esta doença, tornando o seu diagnóstico essencialmente clínico, na maioria dos casos. Apesar da doença ser tratada por poliquimioterapia, com boa resposta terapêutica, na maioria dos casos, complicações inflamatórias podem surgir na evolução da doença, como as reações hansênicas e o dano neurológico, responsável pelas seqüelas que podem surgir.

A transmissão da hanseníase ocorre pela via aérea entre pacientes com a doença para indivíduos susceptíveis. Pacientes que apresentam grande número de bacilos em seu organismo, ditos multibacilares, são a principal fonte de infecção, sendo os seus contatos domiciliares os mais susceptíveis ao contágio (SALES *et al.*, 2001; BRUCE *et al.*, 2000). Esses pacientes abrigam grande quantidade de bacilos, tanto nas fossas nasais quanto na pele, e permanecem como fonte de transmissão da doença até que seja instituído o tratamento adequado (JOB, 2008; LOCKWOOD, 2005; BAKKER *et al.*, 2006; ARAÚJO, 2003). O *M. leprae* é capaz de infectar um grande número de pessoas, porém possui uma baixa patogenicidade e um grande tempo de persistência no hospedeiro produzindo poucos sintomas. A doença só ocorre em um pequeno percentual dos infectados e após um longo período de incubação, estimado em 5 a 10 anos, devido ao crescimento lento do bacilo e sua baixa indução de resposta inflamatória nos tecidos (ARAÚJO, 2003). Por isso o ser humano é considerado um importante reservatório natural do bacilo. Além disso, animais como tatus e macacos podem ser uma importante fonte de transmissão da infecção (TRUMAN; FINE, 2010). Na abordagem do problema, devem ser destacadas a quimioterapia específica e o tratamento das reações da hanseníase. Essas são vistas como doença imunológica que pode persistir depois do término do tratamento específico em muitos pacientes. O diagnóstico precoce da doença e o reconhecimento imediato dos episódios reacionais garantem a

interrupção da cadeia de transmissão e a prevenção das incapacidades físicas (ARAÚJO, 2003).

Alguns fatores justificam o difícil controle da hanseníase. A impossibilidade atual de cultivo *in vitro* do seu agente etiológico, dificultando a realização de estudos experimentais e o desenvolvimento de vacinas; A propagação do bacilo que se dá principalmente por via aérea (NOORDEEN, 1994); Sua alta infectividade e baixa virulência e patogenicidade com período de incubação longo variando de 2 a 5 anos, dificultando a identificação de indivíduos transmissores na população (MODLIN E REA, 1987); Seu tropismo pelas células do sistema nervoso periférico, o que possibilita sua multiplicação em um ambiente pouco permissivo à ação de medicamentos e dos produtos da resposta imune (MS, 2009).

No entanto, a maioria da população é resistente à infecção que pode ser avaliada pela reação intradérmica positiva ao antígeno bruto de *M. leprae* (lepromina) ou teste de Mitsuda. Na população adulta, o índice de positividade deste teste é de 70% a 90% (JOB *et al.*, 1982).

O indivíduo infectado, na dependência de sua resistência natural pode desenvolver uma das formas da doença, que tem uma expressão espectral, refletindo os variáveis graus de resposta imune mediada por células (CMI) dos pacientes (MYRVANG *et al.*, 1973). O controle de uma infecção depende da habilidade do organismo produzir uma resposta imune eficiente que controle o agente infeccioso, mas não induza muito dano tecidual. A ação coordenada do sistema imune com produção e mobilização de vários tipos de citocinas e quimiocinas envolvidas nos mecanismos inflamatórios, anti-inflamatórios ou moduladores da resposta imune é crítica para que ocorra o estabelecimento ou cura da infecção. Entretanto, a falta de controle sobre uma resposta inflamatória exacerbada pode ser a maior causa de morbidade. A exemplo do que foi descrito em leishmaniose mucosa (CARVALHO *et al.*, 2007; FARIA *et al.*, 2005) e tuberculose (FERRARA *et al.*, 2006; ZHANG *et al.*, 1995), na hanseníase a ausência de resposta imune ou a hipersensibilidade ao *M. leprae* está diretamente ligada à patogênese da doença, explicando as diversas formas clínicas de lesão, bem assim as complicações da doença, como as reações hansênicas e lesões neurológicas (SCOLLARD, 2008; LOCKWOOD *et al.*, 2011).

A impossibilidade de crescimento do *M. leprae* em cultura inviabiliza a obtenção de antígenos brutos que possam ser usados em larga escala na avaliação da resposta imune, por isso, o uso de ferramentas da biologia molecular para obtenção de proteínas produzidas a partir da clonagem de fragmentos de DNA (proteínas recombinantes) é uma importante estratégia para facilitar a obtenção desses antígenos (proteínas imunogênicas) para uso em

diversos estudos que envolva a avaliação da resposta imune em hanseníase, assim como, na identificação de antígenos com potencial para uso futuro em testes imunodiagnósticos, imunoprofilaxia e imunoterapia (DUTHIE *et al.*, 2008a; DUTHIE *et al.*, 2008b; DUTHIE *et al.*, 2007a; DUTHIE *et al.*, 2007b; REECE *et al.*, 2006).

Apesar de alguns aspectos da resposta imune, relacionados com as diferentes formas clínicas da hanseníase, serem conhecidos, outros ainda são obscuros, a exemplo da influência de antígenos específicos do *M. leprae* na supressão da resposta imune ou na patogênese das reações de hipersensibilidade que ocorrem na doença. Além disso, torna-se necessário esclarecer o papel de alguns elementos da resposta imune inata e adaptativa mais recentemente descritos que podem se apresentar como marcadores ou mesmo indutores das reações hansênicas e lesões neurológicas. Conhecer os diferentes antígenos do *M. leprae* e os produtos da resposta imune na patogênese das diferentes formas clínicas e de suas complicações, como as reações hansênicas e lesões neurológicas é de suma importância para que medidas de controle, prevenção e terapia possam ser desenvolvidas. Assim, este trabalho busca avaliar a resposta imune celular a antígenos brutos e recombinantes de *M. leprae* e *M. tuberculosis* na proteção e na patogênese da hanseníase.

Nossa hipótese é que existam antígenos que podem ser utilizados como marcadores das formas clínicas e que no futuro sejam utilizados como diagnóstico, imunoprofilaxia ou imunoterapia, assim como antígenos que sejam marcadores das complicações da doença.

1.2.SITUAÇÃO EPIDEMIOLÓGICA

As principais áreas historicamente endêmicas no mundo encontram-se sob clima tropical, elevadas temperaturas e precipitações pluviométricas. Em regiões de clima temperado e frio, entretanto, a hanseníase também já apresentou incidências altas e foi eliminada. (MAGALHÃES; ROJAS, 2007).

Segundo o boletim epidemiológico da OMS de 27 Agosto de 2010, 16 países no mundo notificaram mil ou mais casos em 2009. Entre as regiões da OMS, a Ásia apresentou a maior taxa de detecção, 9,39 casos por 100.000 habitantes, seguida das Américas com 4,58 casos por 100.000 habitantes. A Índia teve maior número de casos, com 133.717, seguida pelo Brasil, com 37.610 casos. Dos 40.474 casos novos nas Américas 93% são casos notificados no Brasil.

A distribuição geográfica da doença no Brasil é estudada, geralmente, por suas

macrorregiões e Estados, daí não haver um conhecimento sistematizado de sua distribuição espacial. Os fatores associados à distribuição espacial da hanseníase, de modo geral, podem se agrupar em naturais e sociais. Entre as premissas naturais, encontram-se o clima, o relevo, tipos de vegetação e determinados ecossistemas. Entre as premissas sociais, destacam-se condições desfavoráveis de vida, desnutrição, movimentos migratórios e outras. (MAGALHÃES; ROJAS, 2007).

A situação epidemiológica da hanseníase no Brasil é considerada heterogênea devido à grande variação do coeficiente de prevalência nas várias regiões do país. Em 2005, a Região Norte foi a que apresentou o maior coeficiente, 4,02 casos por 10 mil habitantes, seguida da Região Centro-Oeste, com 3,29 casos por 10 mil habitantes. Já o Nordeste apresentou 2,14 casos por 10 mil habitantes; o Sudeste 0,60, caso; e o Sul, 0,53 caso por 10 mil habitantes. Os principais indicadores de monitoramento de eliminação da hanseníase apontam para uma melhor situação da Região Sul em relação à Região Norte, contudo, os coeficientes de detecção continuam elevados no Brasil e América Latina. Os estados do Rio Grande do Sul e Santa Catarina já eliminaram a hanseníase como problema de saúde pública, por apresentarem coeficientes de prevalência de 0,14 e 0,20 caso por 10 mil habitantes, respectivamente. (SOBRINHO E MATHIAS, 2008).

O estado de Sergipe, segundo estudo de tendência realizado por Penna, 2008 apresenta tendência decrescente mais tardia, estatisticamente significativa no tempo para as séries temporais de coeficientes de detecção. No período de 1990 a 2008, esse coeficiente oscilou entre 11,46/100.000 habitantes em 1990 e 33,54/100.000 habitantes em 2005, apresentando classificação “muito alta”.

1.3. DIAGNÓSTICO, FORMAS CLÍNICAS E IMUNOPATOGENE

O diagnóstico da hanseníase é baseado em alguns sinais cardinais, como a presença de lesões cutâneas sugestivas da doença, com anestesia no local, espessamento de nervos periféricos, e a demonstração do *M. leprae* no esfregaço de linfa ou cortes histológicos de tecidos. Para o diagnóstico correto, é necessário o entendimento do conceito espectral da hanseníase, o que possibilita a relação entre o curso clínico evolutivo e a extensão do comprometimento cutâneo-neural, característicos de cada forma clínica da doença. A partir deste conhecimento, são aplicadas classificações que auxiliam a compreensão e norteiam a terapêutica. (SOUZA, CS, 1997).

A classificação de Ridley & Jopling (1966) é a mais utilizada, pois reúne aspectos

clínicos, anátomo-patológicos, imunológicos e bacteriológico. Essa classificação adota subgrupos dentro do espectro. Siglas são utilizadas para indicar as duas formas polares tuberculóide-tuberculóide (TT ou HT) e lepromatoso-lepromatoso (LL ou HV) e os três subgrupos intermediários: borderline-tuberculóide (BT ou dimorfatuberculóide - HDT), borderline-borderline (BB, ou dimorfadimorfa - HDD), e borderline-lepromatoso (BL ou dimorfavirchowiana - HDV). Existe também a hanseníase indeterminada, que é classicamente a primeira lesão a se desenvolver, embora possa ser clinicamente negligenciada (SIMON *et al.*, 2011; MURRAY *et al.*, 1984; SCOLLARD *et al.*, 2006a).

Em 1982, um Comitê da Organização Mundial de Saúde (OMS) propôs uma classificação simplificada e operacional, indicada para o trabalho de campo, baseada na provável população bacilar, que, por sua vez, relaciona-se às formas clínicas. Baseada na pesquisa de bacilos no esfregaço de linfa, a baciloscopia, realizada em vários pontos definidos, como lóbulos de orelhas, cotovelos, joelhos e lesões, associada aos critérios clínicos da classificação de Madri (1953), podemos agrupar os pacientes em paucibacilares e multibacilares, e indicar dois diferentes tipos de tratamento.

- Hanseníase Indeterminada (HI)

Comumente, a lesão inicial se expressa como uma área de hipoestesia definida ou não por uma lesão visível. A mais comum manifestação cutânea é o surgimento de uma ou algumas máculas de hipopigmentadas a discretamente eritematosas, e mais secas do que a pele circunjacente, medindo em geral poucos centímetros de diâmetro. Segundo Jopling & McDougall, 1991, é um estágio inicial e transitório da hanseníase, que pode ser encontrado em indivíduos de resposta imune não definida diante do bacilo, usualmente, crianças. A hanseníase indeterminada pode evoluir com cura espontânea, desenvolver-se lentamente, ou, ainda, involuir, ressurgindo, tardiamente, com características clínicas definidas, dentro do espectro da doença, de acordo com sua capacidade de resposta imune ao *M. leprae*.

- Hanseníase Tuberculóide (HT)

No pólo de resistência, a hanseníase tuberculóide caracteriza a forma clínica de contenção da multiplicação bacilar, dentro do espectro da doença. As lesões cutâneas, com bordas pronunciadas, são únicas ou em pequeno número, e assimetricamente distribuídas pelo tegumento. Apresenta-se, quando mácula, como lesão hipocrômica ou eritematosa, delimitada por micropápulas, e, quando placa, como lesão eritematosa ou acobreada, difusamente infiltrada, ou com tendência central ao aplainamento, e limites externos sempre nítidos e bem

definidos. Em geral, as lesões não ultrapassam 10 cm de diâmetro, e os danos em ramos neurais se acentuam rapidamente, resultando em alterações tanto sensitivas quanto autonômicas que evoluem para hipoestesia e anestesia, em pele de superfície seca, hipodrótica, com diminuição ou ausência de pêlos. Além da pele, o envolvimento de troncos nervosos ocorre em pequeno número, usualmente, próximo às lesões cutâneas. Os nervos preferencialmente acometidos são o cubital, mediano, radial, peroneio comum, tibial posterior, auricular e supraorbitário. Neste grupo clínico, podemos encontrar somente comprometimento neural, sem lesões cutâneas, denominando-se hanseníase tuberculóide neural pura.

Na forma tuberculóide, ao ser avaliada a resposta imune ao *M. leprae*, através da intradermoreação de Mitsuda, observa-se uma reação fortemente positiva, sempre maior que 5 mm, atingido até 8 a 15 mm de diâmetro, freqüentemente com ulceração central. A baciloscopia normalmente é negativa; em alguns casos, encontram-se raros bacilos na histopatologia de cortes de pele, observando-se infiltração de células epitelióides, gigantócitos circundados por linfócitos, na periferia, constituindo granuloma bem definido, que invade a derme e, por vezes, a epiderme, além de com prometer filetes nervosos, e anexos cutâneos, como glândulas sudoríparas e aparelho pilossebáceo.

- Hanseníase Virchoviana (HV)

No pólo de anergia, a hanseníase virchoviana expressa a forma clínica de susceptibilidade ao bacilo, resultando em multiplicação e disseminação da doença. De início insidioso e progressão lenta, esta forma clínica avança através dos anos, envolvendo difusamente extensas áreas do tegumento, múltiplos troncos nervosos, e inclusive outros órgãos, até que o paciente perceba seus sintomas. Inicia-se com máculas mal definidas, discretamente hipocrômicas ou eritematosas, pouco visíveis, ampla e simetricamente distribuídas sobre a superfície corpórea. A progressão da doença resulta em acentuação do eritema e infiltração, pele luzidia, com poros dilatados, tipo “casca de laranja”, e sobre estas áreas se sobrepõem pápulas, nódulos e tubérculos. Frequentemente comprometidos estão: a região frontal, centromedial da face, e lóbulos da orelha, caracterizando a fácies leonina, além de extensas áreas do tegumento; usualmente, as regiões mais quentes, como axilas, linha média do dorso, períneo e virilhas são poupadas. Nos membros, há comprometimento das superfícies extensoras, particularmente antebraços, dorso das mãos e extremidades, tanto dos membros superiores, como dos inferiores, observando-se articulações e dígitos edemaciados. As lesões encontram-se com diminuição ou ausência de pêlos; na face, o comprometimento na cauda da

sobrancelha é denominado madarose. Com a evolução da doença, múltiplos troncos nervosos são comprometidos simetricamente, tornam-se, de firmes, a espessados, fibrosos e endurecidos e, progressivamente, sobrevêm a perda sensitiva e a motora, conseqüentemente, levando à perda da função, atrofia muscular, paralisias, deformidades e contraturas.

Na forma virchoviana avançada, freqüentemente, o trato respiratório superior está envolvido, ocasionando mucosa congesta e edemaciada, obstrução, coriza mucopurulenta, epistaxe, anosmia, e, finalmente, perfuração septal e desabamento nasal. Pode-se observar tecido friável e com ulcerações em palato, língua, orofaringe e laringe.

O curso da doença se desenvolve, atingindo outros órgãos e sistemas, como olhos, rins, fígado, baço e testículos. Tardias lesões ósseas são conseqüentes, principalmente, a traumas por perda de sensibilidade, osteomielite recorrente, além da osteoporose do desuso, pela paralisia, resultando em lenta atrofia e absorção das falanges, e, em base dos metatarsos, a inadequada distribuição de sobrecarga, torna-se agravante para o surgimento das úlceras plantares. Estima-se a quantidade de 109 bacilos/grama de tecido e contínua bacilemia de 105 organismos/mm³ de sangue esteja presente na hanseníase virchoviana; evidentemente, a baciloscopia é francamente positiva em vários pontos pesquisados. A resposta diante dos antígenos bacilares, a reação de Mitsuda, é negativa, e, na histopatologia da pele, observa-se epiderme atrófica com aplainamento das suas cristas papilares. Este infiltrado, monótono e monomórfico, se constitui, sobretudo, de histiócitos, em diversos graus de evolução, que resultam, finalmente, em células espumosas, volumosas, e multivacuoladas, denominadas células de Virchow; observa-se a presença de raros linfócitos e plasmócitos. Além da invasão da derme e tecido subcutâneo, o infiltrado envolve plexo vasculonervoso, glândulas sudoríparas e aparelho pilossebáceo. A pesquisa do bacilo mostra-o íntegro, aglomerando-se em globias, dentro do citoplasma de histiócitos, em filetes nervosos, paredes vasculares, músculo eretor dopêlo, etc.

- Hanseníase Borderline ou Dimorfa (HD)

Esta forma se caracteriza por instabilidade imunológica, e caminha entre os pólostuberculóide e virchoviano. Devido ao grande contingente de pacientes neste grupo, esta forma clínica, representa destacada parte do espectro, sendo relevantes, também, a freqüência e gravidade dos danos neurais, responsáveis por incapacidades e deformidades na hanseníase.

Na hanseníase borderline ou dimorfa, podemos observar aspectos clinicodermatológicos, que se aproximam do pólovirchoviano ou tuberculóide, até no mesmo paciente, e esta aparência dimorfa reflete a instabilidade imunológica. A evolução da doença e a ausência de

tratamento poderiam conduzir alguns pacientes ao pólovirchoviano. Dentro da multiplicidade de aspectos das lesões cutâneas, podemos observar desde máculas, eritematosas, em pele clara, a hipocrômicas, em pele escura, que assume por vezes tonalidade acobreada, sendo comum também a presença de pápulas, tubérculos, nódulos e placas. À proximidade ao pólotuberculóide(HDT), observa-se lesões mais delimitadas, anestésicas e de superfície seca, a pesquisa aponta raridade ou ausência de bacilos. Por outro lado, à proximidade ao pólovirchoviano(HDV) observa-se lesões mais numerosas, brilhantes, com menor definição de limites, cuja perda de sensibilidade não é tão intensa, e a pesquisa mostra presença de maior número de bacilos. Foram descritas, classicamente, como representantes do grupo borderline, lesões de aspecto anular, circulares e ovais, ou foveolar. Lesões anulares possuem anel eritematoacobreado, mais delimitado interna e externamente, quando comparadas às foveolares, estas últimas denominadas também de lesões tipo queijo-suíço, são representadas por placas eritematosas, cujos limites externos mal definidos, com eritema que se esmaece, gradativamente, contrastam com a definição mais acentuada dos limites internos da borda da lesão cutânea. Pode-se encontrar um grau de anestesia no centro das lesões anelares e foveolares.

A forma clínica borderline-borderline(HDD) é a mais instável dentro do espectro. Em geral, numerosas lesões cutâneas, que tendem à distribuição simétrica, de diversos tipos e dimensões, estão presentes no mesmo paciente. Máculas, pápulas e placas, de tamanhos variados, podem mostrar desde margens bem definidas, em algumas áreas, até margens pobremente demarcadas, em outras, revelando o aspecto geográfico ou o aspecto polimórfico das lesões. Na forma clínica HDV, máculas se disseminam, progressivamente, pelo tegumento, mais distintas e elevadas, quando comparadas ao póloHV, e posteriormente, estas lesões podem dar lugar a uma infiltração difusa. Pápulas e nódulos coexistem neste quadro, um pouco mais definidos e, que de maneira geral, tendem à distribuição menos simétrica quando comparada ao pólovirchoviano.

A esta variação clínicodermatológica do grupo borderline, estão correlacionados aspectos bacteriológicos, histopatológicos e imunológicos. Podemos observar desde reação intradérmica de Mitsuda positiva, e raridade ou ausência de bacilos, na forma borderline-tuberculóide, até ausência de resposta à reação de Mitsuda, com numerosos bacilos, na pesquisa usual: esfregaço de linfa e cortes histológicos de tecido.

1.3.1 ASPECTOS DA RESPOSTA IMUNE INATA E ADAPTATIVA À INFECÇÃO

O estabelecimento de uma infecção, em um hospedeiro susceptível, envolve vários mecanismos, sendo um dos mais relevantes o modo de interação do microrganismo com o sistema imune do hospedeiro e a resposta desse contra o agente invasor. A primeira linha de defesa envolve ativação da imunidade inata, cuja resposta é especializada para os diferentes tipos de patógenos. A resposta inata serve como um alerta para o sistema imune e permite uma resposta ativa contra o patógeno, até que a ativação da resposta imune adaptativa esteja pronta para atuar. Na verdade, ambas respostas ocorrem simultaneamente durante o controle de uma infecção. No entanto, diferente da resposta imune inata, a adaptativa responde especificamente contra os diferentes agentes invasores e, após o primeiro contato, em geral, gera células de memória (COELHO-CASTELO *et al.*, 2009).

A imunidade envolve células fagocíticas, células natural killer (NK), complemento, proteínas de fase aguda, quimiocinas e citocinas. Os fagócitos reconhecem específicos padrões moleculares associados ao patógeno (PAMPS), através de ligações a receptores de baixa diversidade (rPAMP), como receptores semelhantes a Toll, manoselectina e NOD2 localizado na superfície da célula ou secretado em compartimentos intracelulares. A ligação dos patógenos com estes receptores induz a ativação da fagocitose, aumentando a sua capacidade microbicida. Como resultado da ativação de receptores semelhantes a Toll (TLRs), ocorre produção de mediadores de imunidade (quimiocinas e citocinas) e indução da expressão de marcadores de ativação de fagócitos assim como moléculas de MHC classe I e II. Os sinais induzidos pela ativação do TLR possuem um importante papel nos eventos iniciais da resposta imune específica, porque a expressão de sinais co-estimulatórios são necessários para a ativação de células T e produção de citocinas que atuarão na diferenciação dessas células. A resposta imune inata pode eliminar o agente infeccioso mas algumas células podem também atuar como células apresentadoras de antígenos, que processam o patógeno carregando os antígenos para os órgãos linfóides, onde eles podem ativar células T, promovendo a ligação entre as respostas imune inata e a resposta imune adaptativa (BEUTLER, 2003; HOTTAT *et al.*, 1988).

Após a apresentação de antígenos, as células da resposta adaptativa são ativadas. A resposta imune adaptativa é altamente específica e capaz de proteger o indivíduo contra reinfecções pela indução e expansão de células de memória. Várias células efetoras estão envolvidas na resposta imune adaptativa, células T auxiliares CD4⁺ e células T citotóxicas

CD8⁺ que não somente exercem atividades efetoras diretas mas também modulam a resposta imune inata. Células T auxiliares CD4⁺ estão subdivididas em quatro subtipos distintos: células Th1, Th2, Th17 e T reguladoras (Tregs). Cada subtipo está envolvido na proteção contra tipos específicos de microrganismos. Células Th1 são essenciais na resposta contra microrganismos intracelulares, a exemplo da micobactéria (pela ativação da resposta inflamatória nos macrófagos); Células Th2 estão envolvidas na resposta imune contra agentes extracelulares e multicelulares, a exemplo dos helmintos (pelo suporte da resposta humoral e pela citotoxicidade mediada por anticorpos, apoiando respostas humorais e de citotoxicidade mediada por anticorpos e por eosinófilos); Células Th17 são eficientes no controle de bactérias e fungos patogênicos, por induzirem células epiteliais que secretam fatores granulopoiético, como G-CSF e CCL20, recrutarem um grande número de neutrófilos e atuarem em sinergia com as citocinas IL-1, IL-6 e TNF, as quais promovem a atração e ativação de neutrófilos nos tecidos para a eliminação de patógenos extracelulares. Células Tregs diminuem a resposta imune a antígenos próprios e a patógenos persistentes, prevenindo danos imunológicos crônicos no hospedeiro (CUA e TATO, 2010; PACE *et al.*, 2010; TATO e O'SHEA, 2006).

O *M. Leprae*, por sua vez, possui mecanismos para escapar das defesas imunes, incluindo métodos que envolvem as barreiras naturais, produção de substâncias supressivas que alteram a resposta imune inata, interrupção da apresentação de antígenos e indução de citocinas supressivas, a exemplo de IL-10 e TNF- β , para promover sua sobrevivência. O desequilíbrio entre os mecanismos adaptativos do hospedeiro e do patógeno, pode levar tanto a uma excessiva proliferação do agente infeccioso (deficiência da resposta) como a uma excessiva resposta imune pelo hospedeiro, causando uma resposta inflamatória (hipersensibilidade) e promovendo a doença (McNICHOLL *et al.*, 2000). Em hanseníase, o padrão individual de secreção de citocinas em resposta a infecção ao *M. leprae* influencia a forma clínica da doença. O perfil de citocinas presentes na lesão está relacionado com a função TLR: Citocinas tipo Th1 estão associadas com a ativação de TLR1 e TLR2 e o perfil de citocinas Th2 está associado com a inibição da ativação (KRUTZIK *et al.*, 2005).

A resposta imune inata parece crucial na definição do curso da infecção pelo *M. leprae*. Estes bacilos são inicialmente reconhecidos por vários receptores da imunidade inata, incluindo os receptores Toll-like (TLRs). *M. leprae* predominantemente ativa o heterodímero TLR2 / 1, e esses receptores mediam a ativação das células à destruir o *M. leprae*. TLR2 e TLR1 foram mais fortemente expressos em lesões de forma HT localizada em comparação

com a forma HV disseminada da doença. As citocinas, tais como IL-15 e IL-10, são produzidos durante a resposta imune inata e são conhecidos por regular a função dos macrófagos, e são diferencialmente expressas em lesões de hanseníase. IL-15 induz o programa antimicrobiano da vitamina D e resulta em diminuição da fagocitose de micobactérias (que limitam sua capacidade de estabelecer infecção). Adicionalmente, a vitamina D também aumenta o peptídeo antimicrobianocatelicidina, que ajuda a matar o *M. leprae*. Esta via antimicrobiana dependente da Vitamina D foi detectada predominantemente na forma HT auto-limitada da doença. Neste contexto, a célula apresentadora de antígenos ativada induz a diferenciação de células T com o fenótipo de tipo Th1, o qual controla a infecção. As células Th1 ativam os macrófagos infectados pela liberação de citocinas, tais como IFN- γ e GM-CSF, o que também aumenta a expressão TLR1 em monócitos e células dendríticas (DC), respectivamente, e criam um circuito de retroalimentação positiva.

A resposta imune inata também é importante para evolução para a forma clínica virchowiana (HV). Uma série de mecanismos que regulam a função TLR na forma HV foram identificados. IL-4, modula negativamente a expressão e a resposta de citocinas mediadas por ativação de TLR2 / 1. Enquanto a IL-10 não tem efeito sobre a expressão dos TLR2 / 1, mas inibe a produção de citocinas induzidas pelos TLR2/1. A ativação de um receptor membro da imunoglobulina-like subfamília 2 de leucócitos (LILRA2) inibe a produção de IL-12 induzida por TLR2/1, mas mantém a liberação de IL-10. LILRA2 é mais expresso em lesões de HV em comparação com lesões de HT. Estas células expressando LILRA2, identificados nas lesões de HV, pertencem a uma linhagem monócito / macrófago que expressam CD209, um receptor que reconhece lectina tipo C, principais componentes de micobactérias (lipoglycanmannosylatedlipoarabinomanano - ManLAM). Da mesma forma, os fosfolípidos oxidados (oxLDL) também inibem a produção de IL-12 induzida por TLR2/1, mas preservam a produção de IL-10. Complexos imunes, que são abundantes na forma HV, induzem a diferenciação de macrófagos para produzir IL-10 e, portanto, tem o potencial para amplificar o programa fagocitário induzido por IL-10 em macrófagos, mais evidente em pacientes com hanseníase que evoluem para a HV. Este programa de macrófagos induzido por IL-10 envolve fagocitose aumentada de ambos oxLDL e de micobactérias, sem desencadear a via antimicrobiana dependente da vitamina D. Isto promove um ambiente intracelular que favorece a sobrevivência de micobactérias. Além disso, essa via de ativação da IL-10 em macrófagos é caracterizada pela alta expressão de receptores de lectina tipo C (CD209,

CD206) e receptores depuradores (CD163, SR-A, CD36, MARCO). Estes receptores estão envolvidos na captação pelos macrófagos de lípidos, lipoproteínas, células apoptóticas e hemoglobina, e inibem a função dos macrófagos, pois estão associados à manutenção da homeostase tecidual. Estes receptores lipídicos inibem a atividade antimicrobiana induzida por TLR e desviam o equilíbrio de citocinas, para produzir mais IL-10 e menos IL-12. Macrófagos semelhantes aos obtidos por cultura *in vitro* com IL-10 são encontrados em formas MB de hanseníase, com co-localização dos marcadores CD209 e CD163 e a *M. leprae*, ApoB, e fosfolípidos oxidados derivados do hospedeiro. Estes mecanismos contribuem para a formação de macrófagos espumosos vistos na histopatologia da HV. Mecanismos adicionais, tais como aumento de sobrevivência de células através da diminuição da apoptose, também podem contribuir para a aparência espumosa dos macrófagos.

Além disso, as lesões de HV são também caracterizadas por um déficit acentuado na quantidade de células dendríticas (CD) na derme e epiderme. As CD são indutores mais potentes de respostas de células T e a sua deficiência poderia fornecer uma explicação simples para as reduzidas respostas imunes mediadas por células nestes pacientes. As CD diferenciam-se a partir de precursores mielóides, e este processo pode ser interrompido por receptores inibitórios, ou por fosfolípidos oxidados derivados do hospedeiro, que são encontrados em lesões de HV. Os monócitos periféricos de pacientes com HV não se diferenciam em CD1 + DC após a ativação por TLR. Em contraste com outras micobactérias, *M. leprae* pode inibir diretamente a ativação e maturação de CD. As maiores quantidades de IL-4 e IL-10 produzidas pelas células apresentadoras de antígenos pode contribuir para a indução da diferenciação das células T para fenótipos Th2 e Treguladoras, ineficazes em controlar a multiplicação de *M. leprae*.

Na resposta imune adaptativa, as células Th1 são essenciais para respostas protetoras contra os microrganismos intracelulares, a exemplo do *M. leprae*, através da produção de IFN- γ e TNF- α . Estas citocinas induzem a ativação de macrófagos e atividades microbidas que ajudam a erradicar microrganismos intracelulares. Elas também promovem a ativação de células T citotóxicas que matam células infectadas (GOULART e GOULART, 2009). Indivíduos que desenvolvem a resposta Th1 têm formas mais brandas de hanseníase, com poucos bacilos presentes na linfa e nas lesões de pele, classificadas como paucibacilares (PB), representadas pela hanseníase tuberculoide (HT). Histopatologicamente, esta forma clínica é caracterizada pela formação de granulomas. Os granulomas são comumente encontrados em infecções com microrganismos intracelulares, quando a resposta imune celular não pode

rapidamente eliminar o organismo infeccioso, principalmente pelo acúmulo de macrófagos e células T circundando os macrófagos infectados. A reação granulomatosa é uma hipersensibilidade do tipo IV ou celular. Assim, apesar de limitar a multiplicação do *M. leprae*, as células Th1 são pró-inflamatórias e podem ser importantes na patogênese e nos danos teciduais, como demonstrado em leishmaniose cutânea e mucosa por *Leishmania braziliensis* (CARVALHO *etal.*, 2007). Em hanseníase, este tipo de resposta está envolvida em danos neurológicos, uma complicação desta doença frequente em pacientes HT (LOCKWOOD *etal.*, 2011).

Quando a resposta imune à infecção pelo *M. leprae* é do tipo Th2, o paciente não consegue montar uma resposta imune mediada por células suficiente para controlar o patógeno, havendo disseminação do bacilo e o desenvolvimento das formas multibacilares da doença, como a hanseníase virchowiana (HV). A diferenciação de células Th2 é influenciada pela IL-4, que é secretada por mastócitos, eosinófilos e células NK (FALLON *etal.*, 2002; FLESCH *etal.*, 1997; MOCHIZUKI *etal.*, 1998). Células Th2 secretam IL-4, IL-5, IL-10 e IL-13, estimulando a produção de anticorpos que são importantes no controle de agentes extracelulares, mas ineficazes contra o *M. leprae*. A IL-10 é uma citocina imunossupressora que desempenha um papel importante na diminuição da resposta imune específica ao *M. leprae*, como descrito acima.

Células Tregs participam na tolerância imunológica por regular outras células T através da produção de citocinas regulatórias (IL-10 e TGF- β) e sinalização via o contato célula-célula. Na hanseníase o papel das células Tregs ainda é controverso. Foi descrito que pacientes com as formas HV e Eritema nodoso hanseniano (ENH) exibem significativamente baixas frequências de Tregs (ATTIA *etal.*, 2010), mas posteriormente foi documentado um maior número de células Tregs em lesões de HV em comparação com as de HT (PALERMO, 2012).

1.4 EPISÓDIOS REACIONAIS

As reações ocorrem, principalmente, durante os primeiros meses do tratamento quimioterápico da hanseníase, mas também podem ocorrer antes ou depois do mesmo, nesse caso após a cura do paciente. Quando ocorre antes do tratamento, geralmente, é quando o paciente descobre que tem a doença. Os estados reacionais são a principal causa de lesões dos nervos e de incapacidades provocadas pela doença. Portanto, é importante que o diagnóstico

dos mesmos seja feito precocemente, para se dar início imediato ao tratamento, visando preveni-las (BRASIL, 2002, p.53).

As reações hansênicas representam episódios inflamatórios que se intercalam no curso crônico da hanseníase. Devem ser prontamente diagnosticados e tratados. Os tipos de reação mais importantes são a reação reversa ou reação do tipo 1 e a reação do tipo 2 ou eritema nodoso da hanseníase (ENH). As reações seguem-se a fatores desencadeantes, tais como: infecções intercorrentes, vacinação, gravidez e puerpério, medicamentos iodados, estresse físico e emocional. Os quadros reacionais, às vezes, antecedem o diagnóstico da hanseníase, surgem durante o tratamento ou após a alta. A reação do tipo 1 tende a surgir mais precocemente no tratamento, entre o 2º e o 6º meses, caracteristicamente na hanseníase dimorfa. (Araújo, 2003)

É considerada reação mediada pela imunidade celular e representa melhora (upgrading) ou piora (downgrading). Clinicamente são indistinguíveis e se caracterizam por exacerbação das lesões pré-existentes, que se tornam edemaciadas, eritematosas, brilhantes, podendo chegar a ulceração. Os sintomas sistêmicos variam. Surgem lesões novas à distância e as neurites mostram-se frequentes, podendo ser a única manifestação clínica. As neurites podem ser silenciosas, ou seja, o dano funcional do nervo se instala sem quadro clínico de dor e espessamento do nervo. 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)

Observa-se a reação do tipo 2 ou ENH nas formas virchowianas e dimorfas em geral, após seis meses de tratamento. Trata-se de síndrome desencadeada por imunocomplexos, mas a imunidade celular possui importância em etapas iniciais do processo. Há aumento de citocinas séricas, como o fator de necrose tumoral alfa e o interferon gama sem, contudo, haver mudança definitiva da condição imunológica do paciente. Na pele, a lesão típica é o eritema nodoso (ENH) que se caracteriza por lesões eritematosas, dolorosas, de tamanhos variados incluindo pápulas e nódulos localizados em qualquer região da pele. Ainda na pele, descreve-se o eritema nodoso necrotizante e o eritema polimorfo. (Araújo, 2003)

Em alguns casos, o quadro reacional evolui com neurite, orquite, epididimite, irite, iridociclite, artrite, mão e pé reacionais, linfadenite, proteinúria e dano hepático. Edema de membros inferiores, pré-tibialgia e febre acompanham esta reação. Às vezes, a febre alta e prolongada domina o quadro clínico. As reações do tipo 2 repetem-se e evoluem indefinidamente em surtos subentrantes.

O diagnóstico precoce da doença e o reconhecimento imediato dos quadros reacionais

garantem a interrupção da cadeia de transmissão e é uma das prioridades para prevenção de incapacidades físicas. Segundo o MS, estas incapacidades e deformidades podem acarretar alguns problemas, tais como diminuição da capacidade de trabalho, limitação da vida social e problemas psicológicos. São responsáveis, também, pelo estigma e preconceito contra a doença (BRASIL, 2002, p.12).

1.5. LESÃO NEURAL E INCAPACIDADE

A Organização Mundial de Saúde definiu incapacidade neurológica em hanseníase como: grau 0- ausência de anestesia ou ausência de lesões visíveis em olhos, mãos ou pés; grau 1- perda de sensibilidade em resposta ao filamento igual ou mais pesado que o de 2g (cor violeta), pois significa a perda de sensibilidade protetora, porém sem deformidades visíveis em olhos, mãos ou pés; e grau 2- deformidades em mãos (úlceras, absorções de dígitos, contraturas); olhos (lagofalmo, ectrópio, triquíase ou alteração visual); e pés (úlceras plantares, contraturas, calosidades, pé caído, absorção óssea). (AZULAY, 2011; TRINDADE & NEVES, 1997). Essa avaliação deve ser conduzida ao início e final do tratamento ou se o paciente relatar queixas associadas (WHO, 2010). 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 (sem sabor) para os olhos.

Em torno de 15 milhões de pacientes com hanseníase foram tratados com poliquimioterapia (PQT), desde a sua implementação na década de 1980 até meados de 2010, e destas, aproximadamente 2 milhões desenvolveram algum tipo de incapacidade, principalmente na faixa etária economicamente ativa 1 (MONTEIRO *et al*, 2013).

Portanto, a doença tem alta morbidade, por levar a incapacidades, deformidades físicas, preconceito e estigma, apesar de não se apresentar como causa básica frequente de óbito. Cerca de 20% das pessoas atingidas pela hanseníase pode sofrer de incapacidades ou problemas psicossociais, com necessidade de algum tipo de apoio e/ou reabilitação. No Brasil, mesmo com todos os esforços e avanços empreendidos na integração do controle da hanseníase na rede de atenção à saúde, esta doença é ainda considerada um problema de saúde pública. No Brasil, foram diagnosticados 2.165 (7,1%) casos novos com grau 2 de incapacidade no ano de 2011. (WHO, 2011).

O termo incapacidade refere-se à dificuldade funcional corporal em domínio pessoal

ou em sociedade, vivenciada pelo indivíduo com problema de saúde em interação com fatores contextuais (BRAKEL, 2012). O pior preditor prognóstico de deformidades é a presença de incapacidades ao diagnóstico (MOSCHIONI *et al*, 2010). O dano neural na hanseníase está relacionado tanto à infecção dos nervos periféricos pelo bacilo como à resposta imunológica a esse patógeno. Isso justifica o comprometimento neural que ocorre em pacientes com uma forte resposta imune celular, como ocorre em pacientes do pólo tuberculóide (SCOLLARD *et al*, 2006). Já a lesão direta pelo bacilo se dá através da disrupção entre a lâmina basal e a célula de Schwann (CHACHA *et al*, 2009).

A presença de incapacidade física na doença está relacionada aos casos multibacilares (TRINDADE *et al*, 2009) e à presença de estados reacionais (BALAGON *et al*, 2010), sendo mais frequente nos indivíduos do sexo masculino (MONTEIRO *et al*, 2013; MOSCHIONI *et al*, 2010; RICHARDUS *et al*, 2004). Essa diferença de gênero pode estar associada demora no diagnóstico devido a problemas socioculturais, como baixa procura por serviços de saúde por parte dos homens, o medo de perderem o emprego pelo estigma da doença, ou pela alta exposição devido a atividades laborais ou sociais (MOSCHIONI *et al*, 2010). Estudos mostraram que acometimento neural ocorre mais precocemente em pacientes virchowianos do que em pacientes tuberculóides (SCOLLARD *et al*, 2006). O conhecimento da frequência dos estados reacionais permite uma prevenção clínica segura, barata e efetiva que pode reduzir a incapacidade da hanseníase (RICHARDUS *et al*, 2004).

Espessamento neural está significativamente associado com aumento de incapacidades neurológicas (YAWALKAR, 2002). Um número maior de nervos espessados foi reportado como fator de risco para neuropatia. (MOSCHIONI *et al*, 2010) Uma grande proporção de pacientes desenvolvem lesão neural subclínica que não é detectada pelos testes clínicos padrão (monofilamentos e teste de músculos voluntários).

1.6. TRATAMENTO

O tratamento adequado é fundamental para a cura do paciente e para fechar a fonte de infecção, interrompendo assim a cadeia de transmissão da doença e contribuindo para o controle da endemia e para a eliminação da doença enquanto problema de saúde pública.

O tratamento integral de um caso de hanseníase compreende o tratamento quimioterápico específico - a poliquimioterapia (PQT), seu acompanhamento, com vistas a identificar e tratar as possíveis intercorrências e complicações da doença e a prevenção e o

tratamento das incapacidades físicas. (MS, 2002)

1.6.1. TRATAMENTO DA DOENÇA- POLIQUIMIOTERAPIA (PQT)

No Brasil adota-se o Ministério da Saúde sugere uma classificação operacional para fins de tratamento, com os seguintes critérios: paucibacilares (PB) – casos com até cinco lesões de pele e ou apenas um tronco nervoso comprometido e multibacilares (MB) – casos com mais de cinco lesões de pele e ou mais de um tronco nervoso acometido. A baciloscopia positiva classifica o caso como multibacilar, independentemente do número de lesões. (Araújo, 2003)

As drogas usadas nos esquemas padronizados pela OMS e MS são a rifampicina (única bactericida dos esquemas padrão), dapsona e clofazimina. Os esquemas poliquimioterápicos têm como princípio a associação de drogas. O fornecimento da medicação é gratuito em todo o país. 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. (Araújo, 2003).

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.

1.6.2. TRATAMENTO DOS ESTADOS REACIONAIS

O diagnóstico correto e o tratamento adequado e precoce das reações são de grande valor para a prevenção de incapacidades, principalmente para evitar o dano neural. A busca de fatores desencadeantes deve ser rotineira, especialmente para infecções intercorrentes. A reação do tipo 1 ou reversa pode ser tratada com analgésicos ou anti-inflamatórios não hormonais (AINES), quando o quadro clínico for discreto e sem neurites. Os pacientes que apresentam neurite, placas reacionais extensas sobre trajeto nervoso ou com risco para ulceração devem receber prednisona na dose de 1 a 2mg/kg/dia até a regressão do quadro, quando então se inicia a redução progressiva do corticóide. Dose de manutenção deve ser feita por período mínimo de 2 meses. Oliveira et. Al. (2013) observou que o tratamento com dose inadequada de Prednisona está associado à permanência de incapacidade física (OLIVEIRA, 2013). A imobilização do membro afetado pela neurite e fisioterapia na fase de recuperação

são medidas complementares necessárias para alguns casos. Neurites refratárias aos corticóides poderão necessitar de tratamento cirúrgico (Araújo,2003).

As manifestações clínicas da reação do tipo 2 ou eritema nodoso mostram-se polimorfas e muitas vezes se arrastam por meses ou anos. As drogas usadas são analgésicos e AINES, talidomida, clofazimina, pentoxifilina e prednisona (Araújo,2003).

2. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABBAS, A. K.; LICHTMAN, A. H.; PILLAI, S. Citocinas: mecanismos efetores das respostas imunes. In: ABBAS ET AL (Org). *Imunologia celular e molecular*. 6ª ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2008. p. 273-77.

ABBAS, A. K.; LICHTMAN, A. H.; PILLAI, S. **Imunologia Celular e Molecular**, 7º ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2012. Bibliografia: p 55-88.

ABBAS, A. K.; MURPHY, K. M.; SHER, A. Functional diversity of helper T lymphocytes. *Nature*, v. 383, n. 6603, p. 787-93, 1996.

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

ATTIA, E. A.; ABDALLAH, M.; SAAD, A. A.; AFIFI, A.; EL TABBAKH, A.; EL-SHENNAW, Y. D.; ALI, H. B. Circulating CD41 CD25 high FoxP31 T cells vary in different clinical forms of leprosy. *Int J Dermatol*, v. 49, p. 1152–1158, 2010.

AZULAY, R.D. & AZULAY D.R. – **Dermatologia**. Guanabara Koogan, 5ª edição, Rio de Janeiro, 2011.

BALAGON, M. V. F. Reactions following completion of 1 and 2 year multidrug therapy (MDT). *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, v. 83, n. 3, p. 637-644, 2010.

BAKKER, M. I.; HATTA, M.; KWENANG, A.; VAN MOSSEVELD, P.; FABER, W. R.; KLATSER, P. R.; OSKAM, L. Risk factors for developing leprosy—a population-based cohort study in Indonesia. *LeprRev*, v. 77, p. 48–61, 2006.

BARROS, R. P. C.; OLIVEIRA, M. L. W. R. Detecção de anticorpos específicos para o antígeno glicolípide fenólico-1 do *M. Leprae* (anti-PGL-1 IgM): aplicações e limitações. *Anais Brasileiros de Dermatologia*, v. 75, n. 6, p. 745-753, 2000.

BEUTLER, B. Innate immune responses to microbial poisons: discovery and function of the Toll-like receptors. *AnnuVerPharmacolToxicol*, v. 43, p. 609–628, 2003.

BERTHOLET, S.; IRETON, G. C.; ORDWAY, D. J.; WINDISH. H. P.; PINEL, S. O.; KAHN, M.; PHAN, T.; ORME, I. M.; VEDVICK, T.S.; BALDWIN, S. L.; COLER, R. N.; REED, S. G. A defined tuberculosis vaccine candidate boosts BCG and protects against multidrug resistant *Mycobacterium tuberculosis*. *SciTransl Med.*, v.2, n. 53, p. 1-19, 2011.

BRASIL, Ministério da Saúde. Secretaria de Políticas de Saúde. Departamento de atenção básica. Guia para controle da hanseníase. Brasília: Ministério da Saúde, 2002.

BRUCE, S.; SCHROEDER, T. L.; ELENER, K. *et al.* Armadillo exposure and Hansen's disease: an epidemiologic survey in Southern Texas. *J. Am. Acad. Dermatol*, v. 43, p. 223-228, 2000.

CARVALHO, L. P.; PASSOS, S.; BACELLAR, O.; LESSA, M.; ALMEIDA, R.P.; MAGALHAES, A.; DUTRA, W. O.; GOLLOB, K. J.; MACHADO, P.; DE JESUS, A. R. Differential immune regulation of activated T cells between cutaneous and mucosal leishmaniasis as a model for pathogenesis. *Parasite Immunol*, v. 29, p. 251-258, 2007.

COELHO-CASTELO, A. A. M.; TROMBONE, A. P. F.; ROCHA, C. D.; LORENZI, J. C. C. Resposta Imune a doenças infecciosas. *Medicina*, v. 42, n. 2, p. 127-42, 2009.

CHACHA, J.J.; PETERS, L; RIVITTI, E.; SOTTO, M.; LOURENÇO, S.; MELNIKOV, P. Sistema nervoso periférico e pressupostos da agressão neural na hanseníase. **Anais Brasileiros**

CUA, D. J.; TATO, C. M. Innate IL-17-producing cells: the sentinels of the immune system. *Nat Rev Immunol*, v. 10, p.479-489, 2010.

DINIZ, L. M.; MAGALHAES, E. F.; PEREIRA, F. E.; DIETZE, R.; RIBEIRO-RODRIGUES, R. Presence of intestinal helminths decreases Thelper type 1 responses in tuberculoid leprosy patients and may increase the risk for multi-bacillary leprosy. *ClinExpImmunol*, v. 161, p. 142-150, 2010.

DUTHIE, M. S.; TRUMAN, R. W.; GOTO, W.; O'DONNELL, J.; HAY, M. N.; SPENCER, J. S.; CARTER, D.; REED, S. Insight toward early diagnosis of leprosy through analysis of the developing antibody responses of *Mycobacterium leprae*-infected armadillos. *Clinical and Vaccine Immunology*, v. 18, n. 2, p. 254-259. 2011,

DUTHIE, M. S.; HAY, M. N.; MORALES, C. Z.; CARTER, L.; MOHAMATH, R.; ITO, L.; OYAFUSO, L. K. M.; MANINI, M. I. P.; BALAGON, M. V.; TAN, E. V.; SAUNDERSON, P.; REED, S. G.; CARTER, D. Rational design and evaluation of a multiepitope chimeric fusion protein with the potential for leprosy diagnosis. *Clinical and Vaccine Immunology*, v. 17, n. 2, p. 298-303, 2010.

DUTHIE, M. S.; GOTO, W.; IRETON G. C.; REECE S. T.; SAMPAIO, L. H.; GRASSI A. B.; SOUSA A. L. M.; MARTELLI, C. M. T.; STEFANI, M. M. A.; REED, S. G. Antigen-specific T-cell responses of leprosy patients. *Clinical and Vaccine Immunology*, v. 15, n. 11, p. 1659-1665, 2008a.

DUTHIE, M. S.; IRETON, G. C.; KANAUIA, G. V.; GOTO, W.; LIANG, H.; BHATIA, A.; BUSCETI, J. M.; MACDONALD, M.; NEUPANE, K.D.; RAUJIT, C.; SAPKOTA, B. R.; BALAGON, M.; ESFANDIARI, J.; CARTER, D.; REED, S. G.; Selection of antigens and development of prototype tests for point-of-care leprosy diagnosis. *Clinical and Vaccine Immunology*, v. 15, n. 10, p. 1590-1597, 2008b.

DUTHIE, M. S.; REECE, S. T.; LAHIRI, R.; GOTO, W.; RAMAN, V. S.; KAPLAN J. IRETON, G. C.; BERTHOLET, S.; GILLIS, T. P.; KRAHENBUHL, J. L.; REED, S. G. Antigen-specific cellular and humoral responses are induced by intradermal *Mycobacterium leprae* infection of the mouse ear. *Infection and Immunity*, v.75, n.11, p. 5290-5297. 2007a.

DUTHIE, M. S.; GOTO, W.; IRETON, G. C.; REECE, S. T.; CARDOSO, L. P. V.; MARTELLI, C. M. T.; STEFANI, M. M. A.; NAKATANI, M.; DE JESUS, R. C.; NETTO, E. M.; BALAGON, M. A. V. F.; TAN, E.; GELBER, R. H.; MAEDA, Y.; MAKINO, M.; HOFT, D.; REED, S. G. Use of protein antigens for early serological diagnosis of leprosy. *Clinical and Vaccine Immunology*, v. 14, n. 11, p. 1400–1408, 2007b.

FALLON, P. G.; JOLIN, H. E.; SMITH, P.; EMSON, C. L.; TOWNSEND, M. J.; FALLON, R.; SMITH, P.; MCKENZIE, A. N. IL-4 induces characteristic Th2 responses even in the combined absence of IL-5, IL-9, and IL-13. *Immunity*, v. 17, p. 7–17, 2002.

FLESCHE, I. E.; WANDERSEE, A.; KAUFMANN, S. H. IL-4 secretion by CD41 NK11 T cells induces monocyte chemoattractant protein-1 in early listeriosis. *J Immunol*, v. 159, p. 7–10, 1997.

FLORES-VILLANUEVA, P. O.; RUIZ-MORALES, J. A.; SONG, C. H.; FLORES, L. M.; JO, E. K.; MONTAÑO, M.; BARNES, P. F.; SELMAN, M.; GRANADOS, J. A functional promoter polymorphism in monocyte chemoattractant protein-1 is associated with increased susceptibility to pulmonary tuberculosis. *J Exp Med*, v. 202, n. 12, p. 1649–58, 2005.

FOSS, N. T. Aspectos imunológicos da hanseníase. *Medicina Ribeirão Preto*, v. 30, p. 335–339, 1997.

GOULART, I. M. B.; PENNA, G. O.; CUNHA, G. Imunopatologia da hanseníase: a complexidade dos mecanismos da resposta imune do hospedeiro ao *Mycobacterium Leprae*. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, v. 35, n. 4, p. 365–375, jul. 2002.

GOULART, L. R.; GOULART, I. M. Leprosy pathogenetic background: a review and lessons from other mycobacterial diseases. *Arch Dermatol Res* v. 301, p. 123–137, 2009.

GUERRA, J. G. Eritema nodoso hansênico: atualização clínica e terapêutica. *Anais Brasileiros de Dermatologia*, v. 77, n. 4, p. 389–407, 2002.

HAGGE, D. A.; MARKS, V. T.; RAY, N. A.; DIETRICH, M. A.; KEARNEY, M. T.; SCOLLARD, D. M.; KRAHENBUHL, J. L.; ADAMS, L. B. Emergence of an effective adaptative cell mediated immune response to *Mycobacterium leprae* is not impaired in reactive oxygen intermediate-deficient mice. *FEMS Immunol and Med Microbiol*, v. 51, n. 1, p. 92–101, 2007.

HOMER, M. J.; LODES, M. J.; REYNOLDS, L. D.; ZHANG, Y.; DOUGLAS, J. F.; McNEILL, P. D.; HOUGHTON, R. L.; PERSING, D. H. Identification and characterization of putative secreted antigens from *Babesia microti*. *J. Clin. Microbiol*, v. 41, p. 723–729, 2003.

HOTTAT, F.; COENE, M.; COCITO, C. DNA methylation in leprosy-associated bacteria: *Mycobacterium leprae* and *Corynebacterium tuberculosis*. *Med Microbiol Immunol*, v. 177, p. 33–45, 1988.

JARDIM, M. R.; ILLARRAMENDI, X.; NASCIMENTO, O. J.; NERY, J. A.; SALES, A. M.; SAMPAIO, E. P.; SARNO, E. N. Pure neural leprosy: steroids prevent neuropathy progression. *Arq Neuropsiquiatr*, v. 65, p. 969–973, 2007.

JOB, C. K. Transmission of leprosy: a study of skin and nasal secretions of household contacts of leprosy patients using PCR. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, v. 78, n. 3, p. 518-521, 2008.

KAHAWITA, I. P.; LOCKWOOD, D. N. Towards understanding the pathology of erythema nodosumleprosum. *Trans R Soc Trop Med Hyg*, v. 102, p. 329–337, 2008.

KRUTZIK, S. R.; TAN, B.; LI, H.; OCHOA, M. T.; LIU, P. T.; SHARFSTEIN, S. E.; GRAEBER, T. G.; SIELING, P. A.; LIU, Y. J.; REA, T. H.; BLOOM, B. R.; MODLIN, R. L. TLR activation triggers the rapid differentiation of monocytes into macrophages and dendritic cells. *Nat Med.*, v. 11, n. 6, p. 653-660, 2005.

LOCKWOOD, D. N. J.; SUNEETHA, L.; SAGILI, K. D.; CHADUVULA, M. V.; MOHAMMED, I.; VAN BRAKEL, W.; SMITH, W. C.; NICHOLLS, P.; SUNEETHA, S. Cytokine and Protein Markers of Leprosy Reactions in Skin and Nerves: Baseline Results for the North Indian INFIR Cohort. *Plos Neglected Tropical Disease*. (online) v. 5, 2011. Pii12e1327.

LOCKWOOD, D. N. Leprosy – a changing picture but a continuing challenge. *Trop. Doct.*, v. 35, n. 2, p. 65-7, 2005.

LOCKWOOD, D. N.; SARNO, E.; SMITH, W. C. Classifying leprosy patients-searching for the perfect solution? *Lepr Rev*, v. 78, p. 317–320, 2007.

LOCKWOOD, D. N. Leprosy. *Clin. Evid.* (online) v. 2007. Pii0915.

LODES, M. J.; CONG, Y.; ELSON, C. O.; MOHAMATH, R.; LANDERS, C. J.; TARGAN, S. R.; FORT, M.; HERSHBERG, R. M. Bacterial flagellin is a dominant antigen in Crohn disease. *J. Clin. Invest.*, v. 113, n. 9, p. 1296-306, 2004.

LODES, M. J.; DILLON, D. C.; MOHAMATH, R.; DAY, C. H.; BENSON, D. R.; REYNOLDS, L. D.; McNEILL, P.; SAMPAIO, D. P.; SKEIKY, Y. A.; BADARO, R.; PERSING, D. H.; REED, S. G.; HOUGHTON, R. L. Serological expression cloning and immunological evaluation of MTB48, a novel *Mycobacterium tuberculosis* antigen. *J. Clin. Microbiol.*, v. 39, n. 7, p. 2485-93, 2001.

MACHADO, P. R. L.; ARAÚJO, M. I. A. S.; CARVALHO, L.; CARVALHO E. M. Mecanismos de resposta imune às infecções. *Anais Brasileiros de Dermatologia*, v. 76, n. 6, p. 647-664, 2004.

MAGALHÃES, M. C. C.; ROJAS, L. I. Diferenciação territorial da hanseníase no Brasil. *Epidemiol. Serv. Saúde*, v. 6, n. 2, 2007.

McNICHOLL, J. M.; DOWNER, M. V.; UDHAYAKUMAR, V.; ALPER, C. A.; SWERDLOW, D. L. Host-pathogen interactions in emerging and re-emerging infectious diseases: a genomic perspective of tuberculosis, malaria, human immunodeficiency virus infection, hepatitis B, and cholera. *Annu Rev Public Health*, v. 21, p. 15–46, 2000.

MENDONÇA, V. A.; COSTA, R. D.; MELO, G. E. B. A.; ANTUNES, C. M.; TEIXEIRA, A. L. Imunologia da hanseníase. *Anais Brasileiros de Dermatologia*, v. 83, n. 4, p. 343-50, 2008.

MESQUITA JR.,D.; ARAÚJO, J. A. P.; CATELAN, T. T. T.; DDE SPUZA, A. W. S.; SILVA, N. P.; ANDRADE, L. E. C.; CRUVINEL, W. M. Aspectos celulares e moleculares da inflamação. *Revista Brasileira de Medicina*, edição agosto/2008, n. 3, p. 66-81, 2008.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Indicadores epidemiológicos e operacionais da hanseníase Brasil- 2011.

MS. Disponível em: <<http://portalsaude.saude.gov.br/portalsaude/>>. Acesso em: 25 set. 2012.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Secretaria de Vigilância em Saúde. Vigilância em Saúde: situação epidemiológica da hanseníase no Brasil. Brasília; 2010.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Guia de Controle da Hanseníase. 3º edição. Brasília, 2009.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Indicadores epidemiológicos e operacionais da hanseníase Brasil- 2002.

MS. Disponível em: <<http://portalsaude.saude.gov.br/portalsaude/>>. Acesso em: 25 set. 2012.

MIRANZI, M. A. S. *et al.* Compreendendo a história da saúde pública de 1870-1990. *SaúdeColetivaBarueri*, v. 07, n. 41, p. 157-162. 2010.

MOCHIZUKI, M.; BARTELS, J.; MALLET, A. I.; CHRISTOPHERS, E.; SCHRODER, J.M. IL-4 induces eotaxin: a possible mechanism of selective eosinophil recruitment in helminth infection and atopy. *J Immunol*, v. 160, p. 60–68, 1998.

MOSCHIONI, C.; ANTUNES, C. M.; GROSSI, M. A.; LAMBERTUCCI, J. R. Risk factors for physical disability at diagnosis of 19,283 new cases of leprosy. *Rev Soc Bras Med Trop*, v. 43, p.19–22, 2010.

MONTEIRO, L.D.; ALENCAR, C.H.; BARBOSA, J.C.; BRAGA, K.; CASTRO, M.D.; HEUKELBACH, J. Incapacidades físicas em pessoas acometidas pela hanseníase no período pós alta da poliquimioterapia em um município no Norte do Brasil. **Caderno de SaúdePública**, v. 29, n. 5, p. 909-920, 2013.

NARAYANAN, R. B. Immunopathology of leprosy granulomas-current status: a review. *Lepr. Rev.*, v. 59, p. 75-82. 1988.

OLIVEIRA, D. T.; ARAUJO, J. M. S.; DE MELO, E. V.; SIMON. M. V.; ROLLEMBERG, K. C. V.; DA PAIXÃO, T. R. S.; ABUAWAD, Y. G.; FERREIRA, C. S.; DA COSTA, E. F.; PORTUGAL, F.; DUTHIE, M. S.; REED, S. G. DE JESUS, A. R. Physical impairment are frequent and inadequately treated in leprosy patients. *J. Trop. Med.*, no prelo, 2012

PACE, L.; VITALE, S.; DETTORI, B.; PALOMBI, C; LA SORSA, V.; BELARDELLI, F.; PROIETTI, E.; DORIA, G. APC activation by IFN-alpha decreases regulatory T cell and enhances Th cell functions. *J Immunol*, v. 184, p. 5969–5979, 2010.

PALERMO, M. L. *et al.* Increased expression of regulatory T cells and down-regulatory molecules in lepromatous leprosy. *The American Society of Tropical Medicine and*

Hygiene, v. 86, n. 5, p. 878-883, 2012.

PENNA, G. O.; PONTES, L. K. Doença infecto-contagiosa, crônica, curável, causada pelo *Mycobacterium leprae*. *Rev. Soc. Bras. Med. Tropical.*, v.38, n. 4, 2005.

RAMASAWMY, R.; MENEZES, E.; MAGALHÃES, A.; OLIVEIRA, J.; CASTELLUCCI, L.; ALMEIDA, R.; ROSA, M. E.; GUIMARÃES, L., H.; LESSA, M.; NORONHA, E.; WILSON, M. E.; JAMIESON, S. E.; KALIL, J.; BLACKWELL, J. M.; CARVALHO, E. M.; DE JESUS, A. R. The -2518bp promoter polymorphism at CCL2/MCP1 influences susceptibility to mucosal but not localized cutaneous leishmaniasis in Brazil. *Infect Genet Evol*, v.10, n.5, p. 607-13, 2010.

REECE, S.T.; IRETON, G.; MOHAMATH, R.; GUDERIAN, J.; GOTO, W.; GELBER, R.; GROATHOUSE, N.; SPENCER, J.; BRENNAN, P.; REED, S. G. ML0405 and ML 2331 are antigens of *Mycobacterium leprae* with potential for diagnosis of leprosy. *Clinical and Vaccine Immunology*, v. 13, n. 3, p. 333-340, 2006.

SCOLLARD, D. M.; ADAMS, L. B.; GILLIS, T. P.; KRAHENBUHL, J. L.; TRUMAN, R. W.; WILLIAMS, D. L. The continuing challenges of leprosy. *Clin Microbiol Ver*, v. 19, n. 2, p. 338–381, 2006a.

SCOLLARD, D. M.; JOYCE, M. P.; GILLIS, T. P. Development of leprosy and type 1 leprosy reactions after treatment with infliximab: a report of 2 cases. *Clin Infect Dis.*, v. 43, n. 2. P. e19–e22, 2006b.

SCOLLARD, D. M. Classification of leprosy: a full color spectrum, or black and white? *Int J Lepr Other Mycobact Dis*, v. 72, n. 2, p. 166–168, 2004.

SCRIBA, T. J.; KALSDORF, B.; ABRAHAMS, D. A.; ISAACS, F.; HOFMEISTER, J.; BLACK, G.; HASSAN, H. Y.; WILKINSON, R. J.; WALZL, G.; GELDERBLOEM, S. J. Distinct, specific IL-17- and IL-22-producing CD41T cell subsets contribute to the human anti-mycobacterial immune response. *J Immunol*, v. 180, p. 1962–1970, 2008.

SETIA, M. S.; STEINMAUS, C.; HO, C. S.; RUTHERFORD, G.W. The role of BCG in prevention of leprosy: a meta-analysis. *Lancet Infect Dis.*, v. 6, n. 3, p. 162-70, 2006.

SIMON, M.; SCHERLOCK, J.; DUTHIE, M. S.; DE JESUS, A. R. Clinical, immunological, and genetic aspects in leprosy. *Drug Development Research*, v.72, n. 6, p. 509-27, 2011.

SOBRINHO, R. A. S.; MATHIAS, T. A. F.; GOMES, E. A.; LINCONL, P. B. Avaliação do grau de incapacidade em hanseníase: uma estratégia para sensibilização e capacitação da equipe de enfermagem. *Rev. Latino-Am. Enfermagem*, v.15, n. 6, 2007.

SOBRINHO, R. A. S.; MATHIAS, T. A. F. Perspectivas de eliminação da hanseníase como problema de saúde pública no estado do Paraná, Brasil. *Caderno de Saúde Pública*, v. 24, n. 2, p. 303-314, 2008.

SOUZA, CS. Hanseníase: formas clínicas e diagnóstico diferencial. *Medicina*, Ribeirão Preto, 30: 325-334,

SVS, Secretaria de Vigilância em Saúde. Portaria 3.125, Outubro, 2010.

- THANGARAJ, R. H.; YAWALKAR, S. J. Leprosy for medical practitioners and paramedical workers. *Ciba-Geigy*, 1987.
- TATO, C. M.; O'SHEA, J. J. Immunology: what does it mean to be just 17? *Nature*, v. 441, p. 166–168, 2006.
- TORRADO, E.; COOPER, A. M. IL-17 and Th17 cells in tuberculosis. *Cytokine Growth Factor Rev*, v. 21, p. 455–462, 2010.
- TRUMAN, R.; FINE, P. E. Environmental sources of *Mycobacterium leprae*: issues and evidence. *Lepr. Rev.*, v.81, n. 2, p. 89-95, 2010
- WORLD HEALTH ORGANIZATION. Weekly epidemiological record. WHO, Geneva, ano 86, n. 36, set. 2011. Disponível em: <<http://www.who.int/lep/en/>>. Acesso em: 25 set. 2012.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION , Weekly epidemiological record. WHO 2010, World Health Organization” 2010.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION. “Weekly epidemiological record. WHO 2011. World Health Organization 2011.
- WHO (World Health Organization). **Weekly epidemiological record**, v. 87, n.34, p. 317-328, 2012.
- YAWALKAR, S.J. Reactions in leprosy. In: YAWALKAR, S.J. Leprosy for medical practitioners and paramedical workers. **World Health Organization** – Novartis Foundation for Sustainable Development, v. 12, p. 72-79, 2002.