

## ASPECTOS IMUNOPATOGÊNICOS, CLÍNICOS E FARMACOLÓGICOS DA HANSENÍASE: UMA REVISÃO DE LITERATURA

## IMMUNOPATHOGENIC, CLINICAL AND PHARMACOLOGICAL ASPECTS OF LEPROSY: A LITERATURE REVIEW

PIMENTEL, Laís dos S.<sup>1</sup>  
VIANA, Natália Araújo N.<sup>1</sup>  
ASSUNÇÃO, Anderson M.<sup>1</sup>  
SANTOS, Vinícius M.<sup>1</sup>  
FERREIRA, Michelli Erica S.<sup>2</sup>  
REIS, Aramys S.<sup>2\*</sup>

### RESUMO

Hanseníase é uma infecção crônica causada pelo bacilo *Mycobacterium leprae* levando a lesões de pele e nervos periféricos. O Brasil trata-se do único país que permanece acima do limite de prevalência de 1 caso/10.000 habitantes. O objetivo do presente artigo é abordar de forma interdisciplinar os principais aspectos imunopatogênicos, clínicos, laboratoriais e farmacológico desta doença, de modo a contribuir para a compreensão da doença. A pesquisa foi realizada através das bases de dado PubMed, Scielo, Lilacs. O diagnóstico da hanseníase, classicamente, é baseado na presença de anestesia em lesões cutâneas, espessamento de nervos periféricos e demonstração do agente etiológico na linfa ou cortes histológicos. Além da baciloscopia e histopatologia, o diagnóstico também pode ser feito pelos testes de Mitsuda e ML-Flow. A doença apresenta amplo espectro clínico, estando intimamente associado à resposta imunológica do hospedeiro. O diagnóstico precoce da hanseníase com o tratamento oportuno, ainda, é o principal ponto para cessar a transmissão e incapacidades. Assim, o reconhecimento precoce da doença é a parte que apresenta, ainda, maior deficiência dentro dos serviços de saúde.

**Palavras-chave:** Hanseníase. *Mycobacterium leprae*. Imunopatogênese.

### ABSTRACT

Leprosy is a chronic infection caused by the bacillus *Mycobacterium leprae* leading to skin lesions and peripheral nerves. Brazil is the only country that is above the limit of the prevalence of 1 case / 10,000. The purpose of this article is to discuss interdisciplinarity the immunopathogenic, clinical, laboratory, and pharmacological aspects of this disease to contribute to the understanding of the disease. The research was conducted using PubMed, Scielo, Lilacs databases. Classically, the diagnosis of leprosy is based on the presence of cutaneous anesthesia, presence of skin lesions, thickening of peripheral nerve, presence of the etiological agent in lymph or histological cuts. In addition to bacilloscopy and histopathology, the diagnosis can also consider the Mitsuda and ML-Flow tests. Early diagnosis of leprosy with the necessary time is still the main point to stop transmission and disabilities. Thus, the early recognition of the disease is a part that presents even more significant deficiency within health services.

**Keywords:** Leprosy. *Mycobacterium leprae*. Immunopathogenesis.

<sup>1</sup> Curso de Medicina da Universidade Federal do Maranhão, Campus Imperatriz, UFMA

<sup>2</sup> Laboratório de Fisiopatologia e Investigação Terapêutica, Curso de Medicina da Universidade Federal do Maranhão, Campus Imperatriz, UFMA

## 1. INTRODUÇÃO

Hanseníase é uma doença infectocontagiosa crônica causada pelo agente etiológico *Mycobacterium leprae*, cujas características clínicas estão relacionadas às lesões de pele e nervos periféricos<sup>1</sup>. *M. leprae*, também denominado Bacilo de Hansen, é um bacilo álcool-ácido resistente (BAAR), com extremidades arredondadas. Podem ser encontrados isoladamente ou na forma de *globi* - uma organização em cadeias paralelas -, mantendo-se viáveis por até nove dias no meio ambiente<sup>8,37</sup>.

Muito se discute a respeito do meio de transmissão da doença, contudo, o mais aceito é que ocorra a partir das vias respiratórias, quando há o contato de indivíduos saudáveis com pacientes infectados e não tratados<sup>22</sup>.

Quando não diagnosticada e tratada precocemente, a hanseníase pode evoluir com diferentes tipos e graus de incapacidades físicas o que pode provocar grande sofrimento físico e psicológico, sendo fundamental o combate ao estigma social, na tentativa de diminuir, ao máximo possível, o impacto da doença sobre a vida da pessoa acometida<sup>1</sup>. Assim, reconhecer imediatamente os quadros reacionais e diagnosticar precocemente a doença é importante para interrupção da cadeia de transmissão e a prevenção das incapacidades físicas<sup>1,3</sup>.

De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), mundialmente, o número de casos de hanseníase está, atualmente, abaixo da meta de eliminação, ou seja um caso por 10.000 pessoas. No entanto, alguns países, a exemplo do Brasil, ainda não conseguiram atingir essa meta<sup>3</sup>. O Brasil é o segundo país em incidência da doença, superado apenas pela Índia. Além disso, trata-se do único país que permanece acima do limite de prevalência de 1 caso/10.000 habitantes<sup>21</sup>.

Por ser uma doença ainda endêmica e pertinente no Brasil, o conhecimento sobre o assunto faz-se substancial para esclarecimento e consolidação do conhecimento sobre o curso clínico e o manejo da hanseníase. Com isso, o objetivo do presente artigo é abordar, de forma crítica, os principais aspectos da patogênese, clínicos, farmacológicos e imunológicos.

## 2. MATERIAIS E MÉTODOS:

A pesquisa foi realizada nos bancos de dados PubMed, Scielo e Lilacs (Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde). Durante a pesquisa foram analisadas as publicações de maior relevância, buscando mesclar a presença de publicações atuais e clássicas. Além disso, foi avaliada a Portaria número 3.125, de 7/10/2010, do Ministério da Saúde, que aprova as diretrizes para vigilância, atenção e controle da hanseníase. Na pesquisa foram incluídos trabalhos que datam entre os anos de 1962 e 2016, por conta da importância e relevância de alguns trabalhos clássicos que já começavam a esboçar estudos mais conclusivos sobre a doença.

## 3. RESULTADOS e DISCUSSÃO

### 3.1 Patogênese e aspectos clínicos

Os seres humanos são os reservatórios naturais de *M. leprae*, mas animais, como tatus, chimpanzés e outros primatas; o solo; a água; e alguns artrópodes também já foram relatados<sup>7</sup>. Esse bacilo infecta principalmente macrófagos e células de Schwann, apresentando um período de incubação que varia de meses a anos, mas o aparecimento da sintomatologia clínica normalmente acontece entre o segundo e quinto ano após a infecção<sup>35</sup>. Acredita-se que mais de 90% da população desenvolva uma imunidade protetora adequada na infecção, não apresentando sintomas clinicamente detectáveis<sup>14</sup>.

O contato estreito e prolongado tem sido aceito como responsável pela transmissão do bacilo contido na secreção nasal ou góticas de ar oriundas do indivíduo infectado, sendo a mucosa nasal a principal via para isso<sup>39</sup>. Pedley<sup>33</sup> (1967) sugere outras vias de transmissão, tais como sangue, transmissão vertical, o leite materno e picadas de insetos também são possíveis. No entanto, ainda hoje tais formas de transmissão não se encontram totalmente esclarecidas<sup>45</sup>.

Basicamente, as bactérias aderem às células epiteliais e uma vez no seu interior, multiplicam-se por divisão binária, processo que dura em torno de 12 a 14 dias, interferem com os mecanismos de defesa do hospedeiro e causam dano ao tecido colonizado. Podem também invadir os macrófagos do tecido, resistindo a digestão intracelular, e alterando suas vias de sinalização. A temperatura necessária para a sobrevivência e proliferação está entre 27 e 30 °C, o que explica a maior incidência em áreas de superfície<sup>20,22</sup>.

A interação entre bacilo e as células da mucosa envolve a formação de ligações específicas entre moléculas complementares, como as adesinas Hlp/LBP (histone-like protein) e o glicolípido fenólico-I (PGL-1), presentes na superfície das células bacteriana e seus receptores na célula hospedeira, a laminina-2, no caso das células de Schwann, e proteoglicanas, nas células epiteliais. Esta especificidade determina o tropismo bacteriano por tecidos específicos do hospedeiro<sup>4,11</sup>. A Hlp/LBP também interage com proteoglicanas e esta interação igualmente favorece a adesão de micobactérias a células epiteliais<sup>22,36</sup>.

*M. leprae* pode invadir troncos nervosos periféricos, ou induzir infiltrados inflamatórios, e causar neurite, atingindo, de início, principalmente, as fibras amielínicas e as pouco mielinizadas, por serem mais susceptíveis ao dano. Tais lesões desenvolvem-se lentamente, com sintomas de dor variável, e podem provocar alterações funcionais<sup>13-44</sup>. Os nervos mais comumente afetados são: o facial (VII par craniano) e o trigêmeo (V par craniano), no rosto; o ulnar, o mediano e os nervos radiais, nos membros superiores; e o fibular comum e tibial posterior, nos membros inferiores (BRASIL<sup>25</sup>, 2010). As injúrias nas fibras neurais seguem-se de remodelamento do parênquima nervoso em tecido fibrótico<sup>40</sup>. Nervos podem tornar-se mais espessos, irregulares, e dolorosos à palpação<sup>20</sup>. Estes danos neurológicos podem contribuir para a ocorrência de lesões traumáticas, especialmente nas mãos, pés e olhos; além de alterações teciduais, traduzindo-se em secura da pele, fissuras e ulcerações, infecção secundária no osso e dos tecidos moles, e reabsorção óssea, causando deformidades (BRASIL<sup>27</sup>, 2008).

O diagnóstico da hanseníase é baseado em alguns sinais cardinais, como a presença de anestesia em lesões cutâneas; espessamento de nervos periféricos e a demonstração do *M. leprae* no esfregaço de linfa ou biopsias de tecidos<sup>42</sup>. No Brasil, as classificações de Madri (Congresso Internacional, 1953) e de Ridley e Jopling (1966) já foram as mais utilizadas, mas atualmente se encontram em desuso<sup>1</sup>. Em 1982, um Comitê da Organização Mundial de Saúde (OMS) classificou a hanseníase conforme o índice baciloscópio em paucibacilar – PB (índice baciloscópio menor que 2+) e multibacilar – MB (índice baciloscópio maior ou igual a 2+); classificação esta que vem sendo utilizada até hoje no Brasil<sup>21</sup>. Os PB incluem hanseníase indeterminada e tuberculóide, e os MB incluem as formas borderline e virchowiana<sup>42, 28</sup>.

Na classificação de Madri, ainda encontrada em alguns trabalhos científicos, consideram-se dois polos estáveis e opostos (virchowiano e tuberculóide) e dois grupos instáveis (indeterminado e dimorfo), que caminhariam para um dos polos, na evolução natural da doença<sup>1</sup>. A classificação de Ridley & Jopling (1966) adota subgrupos dentro do espectro que obedecem a critérios clínicos e bacteriológicos, e enfatiza os aspectos imunológicos e histopatológicos. Siglas são utilizadas para indicar as duas formas polares tuberculóide-tuberculóide (TT) e lepromatoso-lepromatoso (LL) e os três subgrupos: borderline-tuberculóide (BT), borderline-borderline (BB), borderline-lepromatoso (BL)<sup>42</sup>.

Na forma tuberculóide, a doença é limitada pela boa resposta imunocelular do hospedeiro. As lesões cutâneas, isoladas e assimétricas, são placas eritemato-hipocrômicas ou eritematosas, bem delimitadas, frequentemente com bordas externas elevadas e centro normal, apresentando alteração importante da sensibilidade. Podem apresentar alopecia e anidrose, pelo comprometimento dos anexos cutâneos, e espessamento de filete nervoso próximo<sup>21</sup>.

Na forma virchowiana ou lepromatosa, o *Mycobacterium leprae* multiplica-se e dissemina-se por via hematogênica, pela ausência de resposta imunocelular do hospedeiro. As lesões cutâneas, múltiplas e simétricas, caracterizam-se por máculas hipocrômicas, eritematosas ou acastanhadas, com bordas mal definidas, geralmente sem anestesia. Não há espessamento neural, exceto na evolução da forma dimorfa. É comum edema dos membros inferiores. Com a progressão, formam-se nódulos e a fácies leonina, com infiltração e queda dos supercílios (madarose)<sup>21</sup>.

A hanseníase indeterminada pode evoluir com cura espontânea, desenvolver-se lentamente, ou, ainda, involuir, ressurgindo, tardiamente, com características clínicas definidas. 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 o tecido circunjacente, medindo, em geral, poucos centímetros de diâmetro<sup>42</sup>.

Na hanseníase borderline ou dimorfa, pode-se observar aspectos clínico-dermatológicos que se aproximam do

polo virchowiano ou tuberculóide e esta aparência dimorfa reflete a instabilidade imunológica. Dentro da multiplicidade de aspectos das lesões cutâneas, pode-se 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. Foram descritas, classicamente, como representantes do grupo borderline, lesões de aspecto anular, circular e oval, ou foveolar<sup>42</sup>.

As lesões cutâneas do grupo BT assemelham-se às da hanseníase tuberculóide e tendem a ser definidas e hipocrômicas, embora sejam menos marcantes quanto à infiltração e pronunciamento de suas bordas, que, por sua vez, não são bem delimitadas e, gradualmente, se confundem com pele normal. A forma clínica BB 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. Na apresentação BL, as máculas se disseminam, progressivamente, pelo tegumento, mais distintas e elevadas quando comparadas ao polo LL, e posteriormente, estas lesões podem dar lugar a uma infiltração difusa<sup>42</sup>.

### 3.2 Imunopatogênese

A barreira inicial contra a infecção por *M. leprae* é a imunidade inata, exemplificada pela integridade dos epitélios, secreção e a imunoglobulina A (IgA). Outras células, como natural killer (NK) e macrófagos ativados podem destruir os bacilos, sem a necessidade da ativação da imunidade adaptativa. A resposta imune inata efetiva mediada por células dendríticas, combinada com a baixa virulência do *M. leprae*, pode ser a base para a resistência ao desenvolvimento de manifestações clínicas da hanseníase. Após a infecção ser instaurada, a resposta imune do hospedeiro é ainda indefinida na fase inicial<sup>20</sup>. A regulação de mediadores inflamatórios pode conduzir à proliferação de células T auxiliares 1 (Th1) ou T auxiliares 2 (Th2), que promoverá a resposta imunitária celular ou humoral ao *M. leprae*, respectivamente. Isso culminará com a progressão da doença para a forma tuberculóide ou virchowiana<sup>20</sup>.

Nesse sentido, a primeira interação entre o *M. leprae* e o ser humano é definida por meio de receptores das células do hospedeiro que distinguem padrões moleculares das micobactérias, os denominados receptores de reconhecimento de padrões (PRR), como os receptores Toll-like (TLRs); a exemplo dos heterodímeros TLR2-TLR1 e os homodímeros TLR2 e TLR4<sup>23</sup>. O TLR-2 é ativado por lipoproteínas do *M. leprae*, e a capacidade de iniciar a resposta protetora está diretamente relacionada com a secreção de IL-12/23 e a diferenciação de macrófagos e células dendríticas<sup>18</sup>. Estas últimas apresentam o antígeno e ativam as células T virgens por meio da secreção de IL-12. Esse processo prolifera e diferencia células Th1 produtoras de IFN- $\gamma$ , que induz os elementos da resposta imune responsáveis pela destruição do bacilo e controle da evolução da doença<sup>23</sup>.

De acordo com os estudos de classificação da hanseníase dos pesquisadores Ridley e Jopling<sup>38</sup> (1966), as formas

paucibacilares mais benignas (tuberculoide borderline e tuberculoide tuberculoide) são caracterizados pela predominância de uma resposta imune do tipo Th1. No entanto, nas formas multibacilares (borderline borderline, virchowiana borderline e virchowiana virchowiana) a resposta imune do tipo Th2 é responsável pelos altos níveis de anticorpos.

A imunidade celular é considerada por muitos autores como ineficaz na prevenção contra o desenvolvimento da doença<sup>20</sup>, uma vez que, nos pacientes com a forma tuberculoide da doença, ela apresenta-se acentuada, e está diretamente envolvida no aparecimento de lesões cutâneas e neurais<sup>16</sup>. Já a imunidade humoral dos pacientes virchowianos, que é responsável pela produção de anticorpos IgM contra PGL-1, não oferece proteção, o que permite a difusão bacilar<sup>20</sup>.

Análise de células T das lesões demonstra que várias citocinas são induzidas pelas subclasses CD8+ e CD4+. Os clones de células T CD4+ de pacientes tuberculoides produzem altos níveis de IFN- $\gamma$ , IL-2, TNF- $\alpha$ . Estes clones foram intitulados de células T CD4+, padrão Th1, intensificadores da imunidade celular e da proliferação reduzida de *M. Leprae*<sup>20</sup>. A IL-2 ativa receptores dos linfócitos CD4+, promovendo expansão clonal, responsável por manter a fabricação de citocinas e, concomitante a isso, estimulam células NK, potencializando a produção de IFN- $\gamma$ . O IFN- $\gamma$  age sobre macrófagos, instigando a fagocitose e os mecanismos de ativação celular, produzindo maiores níveis de TNF- $\alpha$ , que incrementa a ativação macrofágica<sup>12</sup>. Os clones de células T CD8+, analisados a partir de pacientes virchowianos, contam com altos níveis de citocinas supressoras da atividade de macrófagos – IL-4, IL-5 e IL-10 – assim como níveis reduzidos de IFN- $\gamma$ . A IL-4, principalmente, age estimulando os linfócitos B, para que se tornem produtores de imunoglobinas, e mastócitos, que passam a secretar mais IL-4, aumentando a resposta supressora macrofágica<sup>12</sup>. Outra importante citocina que participa deste processo, observa-se que TNF- $\alpha$  é a citocina mais elevada no soro de pacientes tuberculoides, conferindo à presença dessa citocina o controle da proliferação e eliminação do bacilo<sup>20,16</sup>. Mesmo envolvido na ativação de macrófagos, se produzido em níveis elevados e associado com altos níveis de IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$  coopera para danos teciduais e sintomas de Eritema Nodoso Hanseniano (ENH)<sup>20</sup>. Mais recentemente, foi demonstrado que, durante o surto de ENH, os pacientes virchowianos (perfil de resposta imune Th2), desenvolvem ativação transitória da resposta imune Th1, o que promove a inibição da resposta Th2 e, conseqüentemente, diminuição da produção de anticorpos. Tal demonstração justifica a alteração nos níveis dos anticorpos durante o curso do quadro de ENH<sup>31</sup>.

Outra citocina que também merece destaque na reação à micobactéria é o TGF- $\beta$ . Relata-se que essa citocina está elevada na forma virchowiana, ausente na forma tuberculoide e aparece em níveis diminuídos na forma borderline. Esse mediador suprime a ativação de macrófagos, o que inibe a liberação de TNF- $\alpha$  e IFN- $\gamma$ , contribuindo para perpetuar a infecção<sup>20</sup>.

Considerando-se os aspectos imunológicos no tipo 1 de reação hanseniana, há aumento repentino na resposta imu-

ne celular, com o influxo de células T CD4+ e a produção de IL-1, TNF- $\alpha$ , IL-2, e de IFN- $\gamma$  nas lesões, padrão de resposta Th1. Em ENH, há reação inflamatória mediada por imunocomplexos, caracterizada por um aumento da IL-6, IL-8 e IL-10 nas lesões, sugerindo resposta Th2, assim como o aumento de TGF- $\beta$ <sup>20</sup>.

É relevante destacar que o *M. leprae* pode apresentar mecanismos de escape à oxidação intramacrofágica. Isso se configura pelos antígenos PGL-1 e LAM (lipoarabinomana, presente na parede celular do bacilo), que deprimem a ativação dos macrófagos, proporcionando condições para que o bacilo fique protegido no citoplasma dos macrófagos, multiplicando-se e favorecendo a disseminação<sup>1</sup>.

### 3.3 Reações hansênicas:

As reações hansênicas correspondem à exacerbação da imunidade celular, ou demonstrar efeitos de acentuada formação de imunocomplexos, importantes responsáveis por dano tecidual, sendo divididas em reações do tipo 1 e do tipo 2<sup>17</sup>.

A reação tipo 1 ou reação reversa (RR) ocorre em paucibacilares, e parece estar associada a um aumento abrupto da resposta imune celular contra antígenos do *Mycobacterium leprae*<sup>16</sup>. As lesões pré-existentes tornam-se eritematovioláceas, sensíveis, intumescidas, elevadas, e máculas tornam-se placas, evoluindo com descamação e, por vezes, para ulceração<sup>34</sup>.

A reação do tipo 2, ou Eritema Nodoso Hanseniano (ENH), ocorre somente em pacientes multibacilares, sendo relacionada à imunidade humoral a antígenos bacilares e caracterizada por uma manifestação inflamatória sistêmica, apresentando imunopatologia mais complexa, podendo em alguns casos acontecer após o tratamento. Pode ocorrer febre, leucocitose, estimulação policlonal de anticorpos e presença de imunocomplexos nos tecidos lepromatosos, caracterizando uma síndrome por imunocomplexos<sup>30</sup>.

### 3.4 Diagnóstico laboratorial

O diagnóstico laboratorial da hanseníase baseia-se na pesquisa de sensibilidade e no encontro de bacilos álcool-ácido resistentes. A pesquisa de sensibilidade térmica se faz com tubos, um com água quente e outro com água fria, que são aplicados alternadamente na área da lesão suspeita e na área de pele normal, solicitando-se ao paciente que diga qual a temperatura que ele está sentindo. A sensibilidade dolorosa é pesquisada com um alfinete e ao paciente, com os olhos fechados, se pede para dizer quando se está tocando a cabeça ou a ponta do alfinete na pele<sup>32</sup>.

Já a baciloscopia é o exame microscópico onde se observa o *Mycobacterium leprae* diretamente nos esfregaços de raspados intradérmicos das lesões hansênicas, colhendo-se a linfa da lesão com um bisturi ou vacinostilo, colocando-a em uma lâmina. Esta é fixada na chama e corada pelo método de Ziehl-Nelsen. Os bacilos são vistos corados em vermelho<sup>32</sup>. A baciloscopia negativa não afasta o diagnóstico da hanseníase.

Mesmo sendo a baciloscopia um dos parâmetros integrantes da definição de caso, ratifica-se que o diagnóstico da hanseníase é essencialmente clínico (BRASIL<sup>26</sup>, 2002).

Na intradermoreação de Mitsuda, injeta-se na derme o antígeno lepromina. O surgimento de pápula igual ou maior que 5 mm, após quatro semanas, indica positividade. Esse teste expressa o grau de imunidade celular, auxiliando na classificação da forma clínica, entretanto, não serve para diagnóstico. O resultado é positivo nos pacientes tuberculoides, em que há uma boa resposta imunocelular, e negativo nos virchowianos, nos quais essa resposta é deficiente, e mostra graus variáveis de positividade nos dimorfos<sup>21</sup>. A reação de Mitsuda é sempre negativa nos virchowianos, e, se os pacientes não forem tratados, a doença piora continuamente<sup>32</sup>.

Com relação às alterações neurais, há recursos auxiliares para investigar a alteração dos filetes nervosos. São eles: o teste da histamina e o teste da pilocarpina (droga parassimpaticomimética, utilizada em solução a 0,5 ou 1 %). Uma gota de uma solução da histamina é aplicada na lesão que está sendo examinada e na pele normal. Perfura-se a pele através da gota com uma agulha e observa-se se há o aparecimento da triplíce resposta de Lewis (pequeno eritema devido à ação da histamina sobre os vasos, o eritema reflexo devido ao estímulo de filetes nervosos e a pápula). Se falta o eritema reflexo, confirma-se a alteração neurológica<sup>32</sup>.

Em 2003, um método chamado ML-Flow, uma alternativa para ELISA (sorologia), para detecção de anticorpos IgM anti-PGL-1, foi descrito por Bühner-Sékula, et al, onde o mesmo autor relatou que pacientes soropositivos devem ser classificados como MB, enquanto os soronegativos como PB. Não é um método para o diagnóstico, mas um exame para classificar os pacientes como PB ou MB e para ajudar a decidir sobre a terapia.<sup>43</sup> O ML-Flow é um teste rápido, de fácil manuseio em campo, menos invasivo que a baciloscopia, que pode muito ser útil para auxiliar na decisão do tratamento em locais de difícil acesso a serviços de saúde, mas ainda é pouco utilizado na clínica, mantendo-se somente no campo da pesquisa sobre essa patologia<sup>6</sup>.

O exame histopatológico geralmente é realizado em fragmentos de lesões de pele ou nervos. Coloração hematoxilina-eosina deve ser complementada com coloração Faraco-Fite ou uma de suas variações para a investigação de BAAR. Em seguida, algumas características histopatológicas são apresentadas, de acordo com os critérios estabelecidos por Ridley e Jopling e então a forma clínica é determinada<sup>38</sup>.

### 3.5 Tratamento farmacológico

No Brasil, toda a rede do Sistema Único de Saúde deve oferecer atenção à pessoa com hanseníase, seja tratamento, complicações e sequelas. É preconizada, como tratamento, a poliquimioterapia (PQT/OMS) e deve ser eminentemente ambulatorial (BRASIL<sup>2</sup>, 2010). A PQT mata o bacilo, que se torna incapaz de infectar outras pessoas, evita a evolução da doença, previne as deformidades e incapacidades relacionadas a ela, levando à cura (BRASIL<sup>29</sup>, 2009).

Pacientes PB fazem uso de 6 cartelas, incluindo 1 dose de rifampicina (RMP) 600 mg/mês de administração supervisionada e dapsona (DDS) 100 mg/dia mais 100mg/mês supervisionada. Para MB, são 12 cartelas, em que se adiciona ao esquema o clofazimina (CFZ) 1 dose de 300 mg/mês supervisionada e 50 mg/dia (BRASIL<sup>2</sup>, 2010).

A DDS, principal droga anti-hansênica, atua diminuindo ou bloqueando a síntese do ácido fólico bacteriano por competir com o ácido para-aminobenzóico (PABA)<sup>15</sup>. Sabe-se que entre os vários efeitos colaterais da dapsona, os mais comuns são os hematológicos (hemólise, meta-hemoglobinemia e agranulocitose), mas também podem ocorrer neurite periférica, distúrbios neuropsíquicos, distúrbios gastrointestinais, hepatotoxicidade, síndrome nefrótica e reações cutâneas (erupção morbiliforme, dermatite esfoliativa, necrólise epidérmica tóxica, eritema polimorfo, eritema nodoso e eritema pigmentar fixo)<sup>42</sup>. São citados, também, fotodermatite, síndrome periférica e cefaleia<sup>15</sup>. Além disso, ao se tratar de resistência, esta é a considerável, por ter sido amplamente utilizada, por mais de 30 anos, como monoterapia<sup>10</sup>.

Em caso de intolerância à dapsona, tem-se preconizado o esquema de padrão para os PB em que a DDS é substituída por CFZ com 300 mg/mês com administração supervisionada mais 50 mg/dia autoadministrada (BRASIL<sup>2</sup>, 2010). Para pacientes MB, a mudança está que somente há a dose mensal de CFZ com administração supervisionada e se adiciona Ofloxacino (OFX) 400 mg/mês supervisionada e 400 mg/dia autoadministrada mais Clofazimina (CFZ) com dose diária de 50 mg autoadministrada ou cloridrato de minociclina (MNC) dose mensal de 100 mg supervisionada e dose diária de 100 mg autoadministrada (BRASIL<sup>2</sup>, 2010).

A rifampicina é um derivado da rifamicina B e tem ação sobre a síntese proteica micobacteriana ao competir com a RNA polimerase, inibindo a síntese de RNA<sup>9</sup>. Efeito adverso: trombocitopenia, hepatotoxicidade, síndrome pseudo-gripal, psicose e em casos mais raros, dispnéia, choque e anemia hemolítica e insuficiência renal<sup>15</sup>.

O Ministério da Saúde também preconiza tratamento para intolerância à rifampicina ou até rifampicina e dapsona ao mesmo tempo. As associações modificadas ficam de acordo, também com o tipo de classificação que o paciente tem (PB ou MB), geralmente se tem substituições com OFX ou MNC com suas doses mensais e diárias padrões (BRASIL<sup>2</sup>, 2010).

A CFZ é um derivado iminofenazínico e seu mecanismo é pouco estudado, mas discute-se que possa interferir no DNA bacteriano. Tem-se como alguns efeitos dessa droga: ictiose, hiperpigmentação cutânea e a síndrome do intestino delgado<sup>15</sup>.

O OFX é contraindicado para menores de 18 anos e grávidas e cujo mecanismo é por inibição da síntese do DNA da micobactérias<sup>9</sup>. Essa droga pode levar a: fototoxicidade, erupções cutâneas, cefaleia, alterações no paladar, fotossensibilidade, toxicidade do sistema nervoso central e alterações gastrointestinais<sup>9</sup>.

A MNC é uma tetraciclina e age inibindo a síntese proteica por ligação com os ribossomos da micobactérias e é contraindicada para crianças abaixo dos oito anos e na gravidez. Os efeitos adversos incluem exantema morbiliforme, urticária e raramente, reações fototóxicas, foto-onicólise e erupção medicamentosa fixa além das alterações gastrointestinais<sup>9</sup>.

Há tratamento preconizado para os chamados episódios reacionais. Para pacientes com reação tipo 1, deve-se iniciar prednisona na dose de 1 a 1,5 mg/kg/dia, conforme avaliação clínica; e para pacientes com reação tipo 2, a talidomida é o medicamento de escolha na dose de 100 a 400 mg/dia, conforme a intensidade do quadro ou, caso talidomida não seja possível, prednisona dose 1 a 1,5mg/kg peso/dia (BRASIL<sup>2,28</sup>,2010).

## 5. CONCLUSÃO

A infecção pelo *Mycobacterium leprae* depende primariamente de ligações específicas às células humanas além de seu tropismo patognomônico por tecidos nervosos e superficiais, e conseqüente remodelamento tecidual, resultante de processos inflamatórios. A resposta do hospedeiro ao processo infeccioso depende, sobretudo, do estado imunológico e da liberação de citocinas que conduzem para respostas Th1 ou Th2. Todo esse processo patogênico e imunogênico culmina com variadas formas de apresentação clínica, que por vezes se tornam difíceis para um diagnóstico diferencial, até mesmo para os profissionais de saúde, visto que existem três critérios de classificação: Madri, Ridley e Jopling e o da OMS. O Ministério da Saúde apresenta uma variedade de alternativas para o tratamento, contudo, o diagnóstico precoce da hanseníase com o tratamento oportuno são os principais pontos para cessar a transmissão, prevenindo incapacidades. Esse processo de diagnóstico preconiza a avaliação da sensibilidade e a procura de bacilos álcool-ácido resistentes. Assim, o reconhecimento precoce da doença é a parte que apresenta, ainda, maior deficiência dentro dos serviços de saúde, evidenciando assim a importância da confecção desse trabalho que procurou abordar variados aspectos sobre a doença, servindo de informação tanto aos profissionais de saúde como aos demais indivíduos que sejam acometidos ou não pela mesma. As perspectivas indicam descobertas promissoras no que tange o diagnóstico e mecanismos patogênicos, o que facilitará o manuseio dessa patologia dentro dos serviços de saúde, assim como ser um campo com mais oportunidades científicas e acadêmicas para o desenvolvimento de pesquisas.

## REFERÊNCIAS

1. Araújo MG. Hanseníase no Brasil. Rev Soc Bras Med Trop 2003; 36(3): 373-382.
2. Brasil. Portaria no 3.125, de 7 de outubro de 2010. Aprova as diretrizes para vigilância, atenção e controle da hanseníase. Ministério da Saúde. Gabinete do Ministro. Disponível em: [http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/portaria\\_n\\_3125\\_hanseníase\\_2010.pdf](http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/portaria_n_3125_hanseníase_2010.pdf).
3. Bratschi MW, Steinmann P, Wickenden A, Gillis TP. Current knowledge on Mycobacterium leprae transmission: a systematic literature review. Lepr Rev 2015; 86: 142– 155.
4. Britton WJ, Diana NJL. Leprosy. Lancet 2004; 363(9416):1209–19.
5. Bühner-Sékula S, Smits HL, Gussenhoven GC, van Leeuwen J, Amador S, Fujiwara T, et al. Simple and Fast Lateral Flow Test for Classification of Leprosy Patients and Identification of Contacts with High Risk of Developing Leprosy. J Clin Microbiol 2003; 41:1991-5.
6. Contin LA, Fogagnolo L, Barreto JA, et al. Use of the ML-Flow test as a tool in classifying and treating leprosy. An Bras Dermatol 2011; 86(1):91-5.
7. Deps PD, Antunes JM, Tomimori-Yamashita J. Detection of Mycobacterium leprae infection in wild nine-banded armadillos (*Dasypus novemcinctus*) using the rapid ML Flow test. Rev Soc Bras Med Trop 2007; 40:86–87.
8. Desikan KV. Viability of Mycobacterium leprae outside the human body. Lepr Rev 1977; 48:231–235.
9. Diniz LM, Catabriga MDS, Souza Filho JB. Avaliação de hansenianos tratados com esquema alternativo dose única ROM (rifampicina, ofloxacina e minociclina), após sete a nove anos. Rev Soc Bras Med Trop 2010; 43(6): 695-699.
10. Diório SM, Manini MIP, Trino IM, Sartoni BGC, Opromolla DVA. Resistência a dapsona e rifampicina em Mycobacterium leprae isolado de pacientes portadores de hanseníase no Estado de São Paulo. Hansen Int 2005; 30(1): 09-14.
11. Finlay BB, Falkow S. Common themes in microbial pathogenicity. Microbiol Rev 1989; 53(2):210-30.
12. Foss NT. Aspectos imunológicos da hanseníase. Rev Med Rib Pret 1997; 30: 335-339.
13. Garbino JA. The patient with suspicion of primarily neural leprosy. Hansen Int 2007; 32:203-206.
14. Godal T, Kesete N. Subclinical Infection in Leprosy. Br Med J 1973; 3(5880):557-9.
15. Goulart IMB, Arbex GL, Carneiro MH, Rodrigues MS, Gardia R. Efeitos adversos da poliquimioterapia em pacientes com hanseníase: um levantamento de cinco anos em um Centro de Saúde da Universidade Federal de Uberlândia. Rev Soc Bras Med Trop 2002; 35(5): 453-460.
16. Goulart IM, Penna GO, Cunha G. Immunopathology of leprosy: the complexity of the mechanisms of host

- immune response to *Mycobacterium leprae*. Rev Soc Bras Med Trop 2002; 35(4): 365-75.
17. Jopling WH, McDougall AC. A doença. In: Ministério da Saúde. Manual de Hanseníase. 4ª ed. Rio de Janeiro: Livraria Atheneu Editora; 1991. p. 11-59.
18. Krutzik SR, Tan B, Li H, Ochoa MT, Liu PT, Sharfstein SE et al. TLR activation triggers the rapid differentiation of monocytes into macrophages and dendritic cells. Nat Med 2005 Jun; 11(6):653-60
19. Lastória JC, Abreu MA. Leprosy: a review of laboratory and therapeutic aspects – Part 2. An Bras Dermatol 2014; 89(3):389-403.
20. Lastória JC, Abreu MA. Leprosy: review of the epidemiological, clinical, and etiopathogenic aspects – Part 1. An Bras Dermatol 2014; 89(2):205-18.
21. Lastória JC, Abreu MA. Leprosy: diagnosis e treatment. Diagn Trat 2012; 17(4):173-9.
22. Lima CS. Mecanismos de patogenia do *Mycobacterium leprae*: Análise de proteínas extracelulares e efeitos sobre o metabolismo lipídico do hospedeiro [Tese de Doutorado]. Rio de Janeiro: Instituto Oswaldo Cruz; 2008.
23. Mendonça VA, Costa RD, Melo GE, Antunes CM, Teixeira AL. Immunology of leprosy. An Bras Dermatol 2008; 83(4):343-50
24. Meneses S, Cirelli NM, Aranzazu N, Rondon Lugo AJ. Lepra visceral: presentacion de dos casos y revision de la literatura. Dermatol Venez 1988; 26:79–84.
25. Ministério da Saúde (BR). Portaria nº 3.125, de 07 de outubro de 2010. Aprova as Diretrizes para Vigilância, Atenção e Controle da hanseníase.
26. Ministério da Saúde (BR), Secretaria de Políticas de Saúde, Departamento de Atenção Básica. Guia para o Controle da Hanseníase. Brasília: Ministério da Saúde; 2002.
27. Ministério da Saúde (BR). Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Caderno de prevenção e reabilitação em hanseníase. 3ª Ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2008.
28. Ministério da Saúde (BR), Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância Epidemiológica. Orientações para uso corticosteroides em hanseníase. Brasília: Ministério da Saúde; 2010.
29. Ministério da Saúde (BR), Secretaria de Vigilância em Saúde. Guia de Vigilância Epidemiológica. Brasília: Ministério da Saúde; 2009.
30. Naafs B. Leprosy reactions: New knowledge. Trop Geogr Med 1994; 6:80-4.
31. Nath I, Vemuri N, Reddi AL, Jain S, Brooks P, Colston MJ et al. The effect of antigen presenting cells on the cytokine profiles of stable and reactional lepromatous leprosy patients. Immunol Lett 2000; 75(1):69-76.
32. Opromolla DVA. Noções de hansenologia. Bauru: Centro de Estudos Dr.Reynaldo Quagliato; 2000.
33. Pedley JC. A presença de *M. leprae* no leite humano. Lepr Rev 1967; 38:239-242.
34. Pfaltzgraff RE, Bryceson A. Clinical leprosy. In: Hastings RC. Leprosy. New York: Churchill Livingstone, 1985: p. 134-76.
35. Ramasesh N, Krahenbuhl JL, Hastings RC. In vitro effects of antimicrobial agents on *Mycobacterium leprae* in mouse peritoneal macrophages. Antimicrob Agents Chemother 1989; 33(5):657–662.
36. Rambukkana A. Molecular basis of the interaction of *Mycobacterium leprae* with peripheral nerve: implications for therapeutic strategies. Lep. Rev 2000; 71:1168-9.
37. Rees RJW, Young DB. The microbiology of leprosy. Leprosy 1994; 87(2):49-83.
38. Ridley DS, Jopling WH. Classification of leprosy according to immunity: a five group system. Int J Lepr Other Mycobact Dis 1966; 34(3):255-73.
39. Shepard CC. The nasal excretion of *Mycobacterium leprae* in leprosy. Int J Lepr 1962; 30:10-18.
40. Skacel M, Antunes SL, Rodrigues MM, Nery JA, Valentim VD, Moraes RP, et al. O diagnóstico de hanseníase neural pura entre pacientes com sintomas de neuropatia periférica: acompanhamento clínico. Arq Neuropsiquiatr 2000; 58:800-7.
41. Souza CFD, Slaibi EB, Pereira RN, Francisco FP, Bastos MLS, Lopes MRA, et al. A importância do diagnóstico precoce da hanseníase na prevenção de incapacidades. Hansen Int 2010; 35 (2): 61-66.
42. Souza CS. Hanseníase: formas clínicas e diagnóstico diferencial. Rev Med Rib Pret 1997; 30:325-334.

43. Teixeira AC, Cruvinel DL, Roma FR, et al. Avaliação da concordância entre exames clínicos e laboratoriais no diagnóstico da hanseníase. Rev Soc Bras Med Trop. 2008; 41(Suplemento II): 48-55.
  
44. Teixeira GH, Godinho BVP, Andrade PHC, et al. Hanseníase: revisão de literatura. Braz J Surg Clin Res 2014; 9(1):49-53.
  
45. Wheat WH, Casali AL, Thomas V, et al. Long-term Survival and Virulence of Mycobacterium leprae in Amoebal Cysts. Vinetz JM, ed. PLoS Neglected Trop Dis 2014; 8(12):e3405.

**\*Autor para correspondência:** Aramys Silva dos Reis

**E-mail:** aramys.reis@ufma.br