

**HANSENÍASE: IMUNOPATOGENIA E ASPECTOS TERAPÊUTICOS***Daniela Paes Landim Borges<sup>1\*</sup>**Ana Carolina Silvério de Morais Reis<sup>1</sup>**Vanessa Guimarães de Freitas Cruvelo D'Ávila<sup>1</sup>**Mônica Santiago Barbosa<sup>2</sup>**Yves Mauro Fernandes Ternes<sup>2</sup>**Silvana Barbosa Santiago<sup>1\*\*</sup>**Rodrigo da Silva Santos<sup>3\*\*</sup>*

**RESUMO:** A hanseníase é uma doença infectocontagiosa, crônica, causada pelo *Mycobacterium leprae*, com tropismo, predominante, por pele e nervos periféricos. Apresenta-se como um problema de saúde pública acometendo homens, mulheres e crianças, manifestando-se através de sinais e sintomas dermatológicos e neurológicos que levam a suspeita diagnóstica da doença. Quando diagnosticada e tratada tardiamente pode trazer graves consequências para os portadores e seus familiares, uma vez que alterações neurológicas podem causar incapacidades físicas que podem evoluir para deformidades. As incapacidades físicas nos olhos, nas mãos e nos pés podem ser evitadas ou reduzidas, se os portadores de hanseníase forem identificados e diagnosticados o mais rápido possível. Esse artigo visa esclarecer a imunopatogenia da doença, visto que o sistema imune exerce papel diferencial na classificação dos tipos de hanseníase e ainda promover uma breve revisão das formas clínicas da doença e seu aspecto terapêutico que apesar de simples, mostra se eficaz quando corretamente seguido.

**Palavras-chave:** Hanseníase. Formas clínicas. Aspectos terapêuticos.

---

**ABSTRACT:** Leprosy is an infectious disease, chronic, caused by *Mycobacterium leprae*, with tropism, predominantly for skin and peripheral nerves. It is presented as a public health problem, affecting men, women and children, manifesting through dermatological and neurological signs and symptoms leading to diagnostic suspicion of the disease. When diagnosed and treated late can have serious consequences for patients and their families as neurological disorders can cause physical disabilities that may develop into deformities. Physical disabilities in the eyes, hands and feet can be prevented or reduced if the leprosy patients are identified and diagnosed as soon as possible. This article aims to clarify the immunopathogenesis of the disease because the immune system exerts differential role in the classification of types of leprosy and to promote a brief review of the clinical forms of the disease and its therapeutic aspect that although simple, shown to be effective when correctly followed.

**Key words:** leprosy, clinical forms, therapeutic aspects.

---

## 1 INTRODUÇÃO

---

<sup>1</sup> Faculdade de Medicina, Instituto de Ciências da Saúde (ICS), União das Faculdades Alfredo Nasser (UNIFAN).

<sup>2</sup> Instituto de Patologia Tropical e Saúde Pública (IPTSP), Universidade Federal de Goiás (UFG).

<sup>3</sup> Departamento de Ciências da Natureza (LedoC), Unidade Acadêmica Especial de Ciências Humanas (UAECH), Universidade Federal de Goiás (UFG). Contato: [rdssantos@gmail.com](mailto:rdssantos@gmail.com) (Santos, R.S.).

\*PIVIC-MED (Programa Institucional Voluntário de Iniciação Científica).

\*\*Orientadores da Pesquisa.

Hanseníase é doença infecciosa crônica, granulomatosa, causada pelo *Mycobacterium leprae*, um bacilo álcool-ácido resistente, parasita intracelular que possui afinidade pela pele e células de Schwann. Os sintomas caracterizam por alteração de sensibilidade, formigamento, diminuição da força muscular, máculas, manchas brancas e avermelhadas na pele podendo levar à deformidade física e comprometimento do sistema nervoso periférico. Causam lesões na face, tronco, membros e nos casos mais graves órgãos e sistemas (RIDLEY, 2006). A preferência pela pele e nervos periféricos constitui uma característica importante da doença, o que colabora para um diagnóstico simples na maioria dos casos. Apesar de sua fácil identificação, se constitui um importante problema de saúde pública no Brasil, que é classificado como o segundo país em número de casos no mundo (BAKKER, 2005). Aproximadamente 95% dos casos conhecidos nas Américas e mais de 90% dos novos casos diagnosticados são notificados pelo Brasil. É considerada uma doença infecciosa negligenciada, por não receber a devida atenção por parte da indústria farmacêutica. É uma enfermidade que acomete homens, mulheres e crianças que tiverem contato com indivíduos bacilíferos (ARAUJO, 2003).

Vários estudos demonstraram ao longo do tempo que a maioria dos indivíduos oferece resistência ao *M. leprae*, não desenvolvendo a doença, sendo a relação entre agente, meio ambiente e hospedeiro importante na determinação da história natural da doença. Nos indivíduos que desenvolvem esta comorbidade, a infecção evolui de maneiras distintas, de acordo com a resposta imunológica específica do hospedeiro (BRAKE, 1999).

Esta resposta imune se expressa em diferentes formas clínicas da doença. A resposta imunológica no indivíduo imunocompetente leva à evolução da forma clínica localizada e não contagiosa da doença; entretanto, se essa competência não for efetiva, a forma difusa e contagiosa é desenvolvida. Entre estas duas margens, encontram-se as formas intermediárias, que contemplam graduais variações de resistência ao bacilo (ROBERTSON, 2003).

Quatro são as formas clínicas da doença: Hanseníase Indeterminada, tuberculóide, dimorfa e virchowiana. Nenhuma delas tem origem hereditária e são transmitidas através da tosse, espirros, perdigotos e secreção nasal. Apresenta um período de incubação de dois a cinco dias em média. O diagnóstico é clínico baseado nos sinais e sintomas dos pacientes e em casos mais graves, são necessários exames complementares para confirmação da doença (SABIN, 1993).

No Congresso Internacional de Hansenologia que ocorreu em Madri (1953), foi proposto pelos pesquisadores que pacientes com hanseníase deveriam ser agrupados quanto à forma clínica em quatro tipos, sendo estes indeterminados, tuberculóides, dimorfos e virchowianos. Em 1966, Ridley e Jopling estabeleceram um sistema de classificação da doença baseado em achados da

histopatologia e no aspecto da imunidade celular do paciente, implantando cinco grupos, dois polares e três intermediários (BAKKER, 2005).

Em um extremo (polo) estão os pacientes que apresentam vigorosa resposta imune celular ao *M. leprae*, que limita a doença a poucas e bem definidas lesões ou tronco nervosos (polo tuberculóide). No outro extremo (polo virchowiano), que se caracteriza pela ausência de imunidade celular específica, ocorre uma proliferação incontrolável de bacilos, com várias lesões e infiltração extensa de pele e nervos (ROBERTSON, 2003).

Diversos pacientes, que apresentam a forma intermediária da doença são imunologicamente instáveis, variando de imunidade celular eficaz e baixa carga bacilar para aumento da carga bacilar e alto título de anticorpos. Segundo essa classificação, a forma indeterminada incluía os casos que não se enquadrassem em nenhum dos cinco grupos (RIDLEY, 2006).

Pode-se concluir que esse tipo de classificação obedece a critérios clínicos e bacteriológicos, dando ênfase aos aspectos imunológicos e histopatológicos. Para facilitar a diferenciação são utilizadas siglas para demonstrar as duas formas polares: tuberculóide-tuberculóide (TT) e lepromatoso-lepromatoso (LL); e os três subgrupos: borderline-tuberculóide (BT), borderline-borderline (BB), borderline-lepromatoso (BL) (ARAÚJO, 2003).

Em 1981, a Organização Mundial de Saúde (OMS) recomendou o tratamento com os esquemas PQT (ou multidrogaterapia – MDT). Os esquemas sugeridos eram compostos por vários fármacos, com mecanismos de ação diferente, com o propósito de minimizar a resistência bacteriana (ARAÚJO, 2005). Os esquemas-padrão foram eficazes com mais de 14 milhões de pacientes em todo o mundo, sendo comprovada sua segurança e aceitação para o uso (WHO, 2005).

As deformidades e incapacidades físicas compõem o principal agravante da hanseníase, sendo o percentual de pacientes com incapacidades físicas um indicador do impacto da doença (BAKKER, 2005). A hanseníase pode acarretar, em certos indivíduos, sequelas motoras remanescentes e definitivas, mesmo tendo sido realizado o tratamento medicamentoso e tenha se obtido a cura microbiológica da infecção (ROBERTSON, 2003). Em milhares de indivíduos, as neuropatias periféricas são incuráveis. O acompanhamento clínico dessas complicações muitas vezes é prejudicado pela falta de entendimento dos procedimentos envolvidos na patogênese da doença (FOSS, 2005).

Para fins de tratamento, a (OMS) propôs uma classificação que divide os pacientes em paucibacilares (PB), com 1-5 lesões e baciloscopia negativa, e multibacilares (MB), com mais de cinco lesões e com ou sem baciloscopia positiva (MS, 2012). Sendo assim, esse estudo visa

esclarecer a imunopatogenia da doença, visto que o sistema imune exerce um papel diferencial na classificação dos tipos de hanseníase e ainda promover uma breve revisão das formas clínicas da doença e seu aspecto terapêutico que apesar de simples, mostra se eficaz quando corretamente seguido.

## 2 METODOLOGIA

Tratou-se de um estudo do tipo bibliográfico, descritivo-exploratório e retrospectivo, com análise integrativa, sistematizada e qualitativa. Após a definição do tema, a pesquisa de revisão da literatura científica baseou-se nos bancos de dados virtuais: *Scientific Electronic Library Online* (SciELO), NCBI-PubMed (*National Center for Biotechnology Information*) e MEDLINE (*National Library of Medicine*). Foram utilizados os descritores: Hanseníase, imunopatologia, formas clínicas e aspectos terapêuticos. O passo seguinte foi uma leitura exploratória das publicações apresentadas nas referências, e após leitura interpretativa e seletiva, os artigos que tinham apontamento para o problema da pesquisa foram selecionados ressaltando as ideias principais, e os dados mais importantes para a composição do estudo.

## 3 REFERENCIAL TEÓRICO

### 3.1 Aspectos imunopatológicos da hanseníase

Os aspectos imunopatológicos da hanseníase são fundamentais para o controle e tratamento da doença, com importante incidência nas populações menos favorecidas e de baixa renda (ROBERTSON, 2003).

A transmissão normalmente ocorre pelo contato direto de indivíduos infectados não tratados que eliminam os bacilos através das vias aéreas superiores. O bacilo pode infectar indivíduos de todas as idades, de ambos os sexos, mas os casos são mais diagnosticados em adultos (PORTELA, 2008).

O *M. leprae* é um bacilo com alto poder infectante e baixa capacidade de patogenicidade. Logo após entrar no organismo irá se localizar na célula de Schwann e na pele, caso não seja destruído pelo sistema imune. Seu espargimento para outros tecidos pode ocorrer, porém é mais observado nas formas mais graves da doença, onde o agente infectante não encontra resistência frente à sua multiplicação. Os linfonodos podem abrigar grande parte dos bacilos, sendo que regiões como fígado, olhos e testículos também podem albergar o microrganismo (ARAÚJO, 2013).

Linfócitos T (linfócito T *helper*) CD4+ podem ser divididos em distintas subpopulações de células T: linfócito Th1 que secretam citocinas como a IL-2 (interleucina-2), IFN- $\gamma$  (interferon-gama) e TNF- $\beta$  (fator de necrose tumoral – beta) que estão envolvidas com ativação dos macrófagos, proteção contra patógenos intracelulares e com o *clearance* viral (ARAÚJO MG, 2013). Observa-se ainda linfócitos Th2 que secretam citocinas como a IL-4 (interleucina-4), IL-5 (interleucina-5) e IL-10 (interleucina-10) que suprimem a atividade dos macrófagos e são imprescindíveis para promover anticorpos de proteção contra patógenos extracelulares (FERREIRA, 2005).

A defesa ocorre por meio da resposta imunológica celular, onde os bacilos são fagocitados e destruídos, mediada por citocinas como o IFN- $\gamma$  (interferon-gama) e TNF- $\alpha$  (fator de necrose tumoral-alfa) e à produção de mediadores oxidativos, como reativos intermediários do oxigênio e do nitrogênio, elementos fundamentais para a destruição bacilar no interior de macrófago (ARAÚJO, 2013). Nas lesões tuberculóides há predomínio de células T auxiliares CD4+, e citocinas Th1, como IL-2 e IFN-gama, enquanto nas lesões virchowianas o predomínio é de células T supressoras, CD8+ e citocinas Th2, como IL-4, IL-5 e IL-10 (PORTELA, 2008).

Na forma tuberculóide da doença, uma resposta exagerada da imunidade celular e a produção de citocinas pró-inflamatórias (IL-1 e TNF-alfa) impedem a multiplicação bacilar, mas pode se tornar lesiva ao organismo, causando lesões cutâneas e neurais, pela ausência de fatores reguladores (FRANCO, 2004).

Na forma virchowiana, a produção dos antígenos PGL-1 e LAM pelo bacilo, no interior do macrófago, contribuem para o escape do mesmo à oxidação intramacrofágica, pois estes possuem função supressora da atividade do macrófago e favorecem a sua disseminação (ARAÚJO, 2013).

A resposta imune humoral também é distinta na hanseníase tuberculóide e virchowiana. Na tuberculóide ocorrem baixos títulos ou até níveis indetectáveis de anticorpo contra o glicolípido fenólico (PGL1), antígeno da parede celular do *M. leprae*. Na virchowiana altos títulos dos anticorpos contra o PGL-1 são encontrados, que podem ser da classe, IgM, IgG e IgE. A alta concentração desses anticorpos não implica em proteção contra os bacilos e os pacientes infectados apresentam uma elevada disseminação bacilar (PORTELA, 2008).

## 3.2 Complicações clínicas

### 3.2.1 Hanseníase indeterminada

As lesões pertencentes à forma hanseníase indeterminadas (HI) aparecem após um período de dois a cinco anos, tempo médio de incubação. É caracterizada pelo surgimento de manchas hipocrômicas, com variação de sensibilidade, ou simplesmente por áreas de hipoestesia na pele (FRANCO, 2004).

Rotineiramente, somente a sensibilidade térmica sofre alterações não existindo comprometimento de troncos nervosos nesta forma clínica. A HI é declarada como a primeira manifestação da doença e, após um intervalo de tempo, que pode variar de meses a anos, ocorre a evolução para a cura ou para outra forma clínica distinta (ARAÚJO, 2003).

### 3.2.2 Hanseníase tuberculóide

As lesões cutâneas, com bordas acentuadas, são únicas ou em pequeno número e se distribuem de forma assimétrica na pele. Apresentam-se, quando mácula, como lesões hipocrômicas delimitadas por micropápulas, e, quando placa, como lesões eritematosas, acobreadas, com infiltração difusa (LASTORIA, 2003). Com frequência, as lesões não apresentam mais que 10 cm de diâmetro, e a injúria em ramos neurais tronam-se mais graves com pouco tempo, causando alterações tanto sensitivas quanto autonômicas, com evolução para hipoestesia e anestesia, e na pele seca, hipodrótica, com diminuição ou ausência de pelo (FOSS, 2003).

Os nervos mais comumente acometidos são o ulnar, mediano, radial, fibular comum, tibial posterior, auricular e supraorbitário. Nessa classificação clínica observa-se somente comprometimento neural, sem lesões cutâneas, sendo chamada de hanseníase tuberculóide neural pura (HINRICHSEN, 2004).

### 3.2.3 Hanseníase virchowiana

É uma forma multibacilar, reconhecida por pertencer ao polo de baixa resistência, na classificação imunológica da doença. Manifesta-se em indivíduos que apresentam imunodepressão celular para o *M. leprae*. Apresenta evolução crônica caracterizada pela infiltração progressiva e difusa da pele, mucosas, vias aéreas superiores, olhos, testículos, nervos, afetando também linfonodos, fígado e baço (ARAÚJO, 2013). As pápulas da pele são caracterizadas como nódulos e máculas. A infiltração é difusa e mais agravada na face e nos membros, e a pele toma aspecto de pergaminho e coloração acobreada. Observa-se rinorreia serossanguinolenta com obstrução nasal, além de edema em membros inferiores. Essa forma clínica leva inclusive ao acometimento de nervos periféricos e neuropatias múltiplas (FREITAS, 2003).

### 3.2.4 Hanseníase borderline ou Dimorfa

Com a multiplicidade do aspecto das lesões cutâneas, observa-se máculas eritematosas, em pele clara, e hipocrômicas, em pele escura, que assumem um tom avermelhado, podendo ser comum também verificar o aparecimento de pápulas, tubérculos, nódulos e placas. Lesões de aspecto anular, circulares e ovais, ou foveolar também são descritas como representantes clássicas do grupo borderline (SOUZA, 2007).

Frequentemente são observadas lesões satélites, localizadas às margens de placas extensas. O número de lesões tende a ser superior a 10 ou 20, nos casos multibacilar e, caso sejam associadas às da hanseníase tuberculóide, apresentam dimensões maiores, podendo acometer um membro todo (ARAÚJO, 2013). As lesões neurais são de importância significativa, pois com frequência são graves, comprometendo mais de um tronco nervoso com padrão assimétrico (RIBEIRO, 2012).

A doença pode apresentar durante o curso ou após a cura, fenômenos de agudização que são chamados de reações. Ocorrem dois tipos de reações, as classificadas em tipo 1, que se manifestam em pacientes com algum grau de imunidade celular, como os tuberculóides e dimorfos (resposta do tipo Th1), e as reações do tipo 2, mediadas por anticorpos, que acometem os tipos virchowianos e alguns dimorfos (resposta do tipo Th2). A manifestação clínica que ocorre com mais frequência é a reação tipo 2 e o eritema nodoso hansenico (ENH) (LANA, 2007).

As reações que acometem esses pacientes originam uma série de incapacidades, podendo vir acompanhadas de dor intensa, hipersensibilidade do nervo, edema, déficit motor e sensitivo (SOUZA, 2007). Frequentemente levam a quadros de neurites silenciosas, onde não são observados relatos de dor ou hipersensibilidade do nervo, mas leva ao aparecimento de alterações de sensibilidade e de força motora, que somente serão confirmadas por exames específicos, devendo o paciente, mesmo não queixoso, realizar avaliações periódicas (MS, 2006).

### 3.3 Aspectos terapêuticos

O tratamento da hanseníase se dá por meio de esquemas de poliquimioterapia que foram estabelecidos pela OMS, sendo que para pacientes paucibacilares, preconiza-se seis doses, com 100mg dia de dapsona e dose supervisionada de 600mg mês de rifampicina. Já para os pacientes multibacilares, a dosagem diária é de 100mg de dapsona e 50mg de clofazimina, com dose mensal supervisionada de 600mg de rifampicina e 300mg de clofazimina, no total de 12 doses (MS, 2015).

A quimioterapia é uma determinante diferenciação do cuidado multidisciplinar com o paciente, levando ao estreitamento do vínculo do paciente com os profissionais de saúde da atenção básica, melhorando a adesão ao tratamento, possibilitando o diagnóstico precoce e intervenções nos

estados reacionais, além de otimizar o trabalho contínuo na prevenção de incapacidades físicas (ARAÚJO MG, 2005).

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

A hanseníase apresenta-se de várias formas clínicas, cujo diagnóstico baseia-se principalmente na presença de lesões de pele, alterações de sensibilidade e lesão neural. Os aspectos imunopatológicos da hanseníase são fundamentais para o controle e tratamento da doença, pois as características das formas clínicas estão diretamente relacionadas com a resposta imunológica do indivíduo. O diagnóstico precoce auxilia na prevenção das incapacidades físicas associadas e apesar de simples se faz necessário uma equipe multidisciplinar que trabalha em prol da melhor adesão ao tratamento, que obviamente leva a uma diminuição de problemas físicos, mentais e sociais para esses pacientes.

## REFERÊNCIAS

ARAÚJO MG. Hanseníase no Brasil. **Rev. Soc. Bras. Med. Trop.** [online]. v.36 no.3 Uberaba, 2003.

ARAÚJO MG. Evolução e estado atual da quimioterapia da hanseníase. **An Bras Dermatol**; 80(2):199-202. 2005.

BAKKER M. Epidemiology and Prevention of Leprosy: a cohort study in Indonesia. **KIT Publishers**; 2005.

BRAKEL WH, ANDERSON AM. A scale to assess activities of daily living in persons affected by leprosy. **Lepr Rev.** 70:314-23. 1999.

FERREIRA IN, ALVAREZ RRA. Hanseníase em menores de quinze anos no município de Paracatu, MG (1994 a 2001). **Rev Bras Epidemiol.** 8: 41-49. 2005.

FOSS NT, SOUZA CS, GOULART IMB, GONÇALVES HS, VIRMOND M. **Hanseníase: Episódios Reacionais.** Projeto Diretrizes. Associação Médica Brasileira e Conselho Federal de Medicina, 19 p. 2003.

FRANCO FC, PAREDES LA. Lepra Indeterminada. **Dermatol Peru**, 4(2)144-6. 2004.

FREITAS MRG, NASCIMENTO OJM, QUALINO EA, OLIVEIRA A, HAHN MD. Small-fiber polyneuropathy in leprosy without skin changes. **Arq Neuropsiquiatr**, 61 (3-A): 542-6. 2003.

GOULART IMB, PENNA GO, CUNHA G. Imunopatologia da Hanseníase: a complexidade dos mecanismos da resposta imune do hospedeiro ao *Mycobacterium leprae*. **Rev Soc Bras Med Trop**. 35:363-75. 2002.

HINRICHSEN SL, PINHEIRO MRS, JUCÁ MB, ROLIM H, DANDA GJDAN, DANDA DMR. Aspectos epidemiológicos da hanseníase na cidade de Recife, PE em 2002. **An Bras Dermatol**, 79(4):413-21. 2004.

LANA FCF, AMARAL EP, LANZA FM, LIMA PL, CARVALHO ACN, DINIZ LG. Hanseníase em menores de 15 anos no Vale do Jequitinhonha, Minas Gerais, **Brasil**. **Rev Bras Enferm**, 60: 696-700. 2007.

LASTORIA, JC; MACHARELLI, CA; PUTINATTI, MSMA. Hanseníase: realidade no seu diagnóstico clínico. **Hansenol. int. (Online)**, Bauru, v. 28, n. 1, 2003 .

Ministério da Saúde. Fundação Nacional de Saúde. **Guia de Vigilância Epidemiológica**. Brasília; 2002. vol I e II.

Ministério da Saúde. Departamento de Informação e Informática do SUS. DATASUS. **Informações de Saúde: Epidemiológicas e Morbidades**, 2006.

Ministério da Saúde. Fundação Nacional de Saúde. **Guia de Vigilância Epidemiológica**. Brasília; 2012. vol I e II.

PORTELA C. **Resposta Imune na Hanseníase**. (Trabalho de Conclusão de Curso em Ciências Farmacêuticas, Faculdade de Ensino Superior de Florianópolis (FAESF), 2008.

RIBEIRO GC. Fatores relacionados à prevalência de incapacidades físicas em Hanseníase na microrregião de Diamantina, Minas Gerais (**Dissertação de Mestrado**). Belo Horizonte: Universidade Federal de Minas Gerais, 2012.

RIDLEY DS, JOPLING WH. Classification of leprosy according to immunity. A five group system. **Int J Lepr Other Mycobact Dis**. 34:255-273. 2006.

ROBERTSON JO. Leprosy and the elusive *M. leprae*: Colonial and Imperial medical exchanges in the nineteenth century. **História, Ciências e Saúde – Manguinhos**, 10 (supl 1):13-40. 2003.

SABIN TD, SWIFT TR, JACOBSON RR. Leprosy. In: Dyck PJ, Thomas PH, Griffin JW, Low PA, Poduslo JF. **Peripheral neuropathy**. Philadelphia: Saunders, 1354-79. 1993.  
SINGAPORE, TALHARI S, NEVES RG. **Dermatologia tropical – Hanseníase**. Gráfica Tropical, Manaus, 1997.

SOUZA CS. Hanseníase: formas clínicas e diagnóstico diferencial. **Medicina (Ribeirão Preto)**. 30:325-34. 2007.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). Global Leprosy situation. **Weekly Epidemiol Rec.**; 80:118-24. 2005.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). Leprosy-Global Situation. **Weekly Epidemiol Rec.** 91: 51-52. 2016.