

A HANSENÍASE EM FOCO: INTERAÇÕES IMUNOLÓGICAS, NUTRIENTES E MARCADORES MOLECULARES

Larissa Lacerda Lodonio¹, Brenna Leslye Pinheiro Teixeira²,
Hilda Calixto de Souza³, Joanderson Nunes Cardoso⁴

Resumo: Introdução: A hanseníase é uma doença infecciosa causada pelo *Mycobacterium leprae*, que pode causar lesões na pele, danos nervosos e deformidades. Objetivo: Entender os mecanismos imunológicos, fatores nutricionais, genéticos e terapêuticos envolvidos na progressão e nas manifestações clínicas da hanseníase. Método: O estudo é uma revisão integrativa da literatura realizada nas bases de dados LILACS e MEDLINE, utilizando os descritores “Hanseníase” AND “Imunologia”. Os critérios de inclusão foram artigos publicados entre 2019 e 2024, completos e gratuitos. Os critérios de exclusão foram artigos fora do viés temático, repetidos, pagos e com ênfase em revisão de literatura. Assim, foram selecionados 15 artigos. Resultados/Discussão: A hanseníase é uma doença multifatorial com manifestações clínicas que variam conforme a resposta imunológica do hospedeiro. Fatores como relação neutrófilo-linfócito, granulomas, e a ação de células B e T são fundamentais na progressão da doença. A nutrição, especialmente níveis de vitamina D e ferro, influencia diretamente a resposta imune. Genes como NRAMP1 e CCL2 estão associados à suscetibilidade à hanseníase, enquanto proteínas como HSP18 podem servir como marcadores diagnósticos. Coinfecções, como HIV e parasitas, podem agravar ou modular a hanseníase. Medicamentos como a talidomida têm efeitos imunomoduladores, mas ainda apresentam lacunas no entendimento de seus mecanismos. Considerações finais: Apesar dos avanços no entendimento imunológico, ainda há lacunas que requerem mais pesquisas. Fatores como desnutrição e coinfeções influenciam o manejo da doença, destacando a necessidade de abordagens multidisciplinares que integrem aspectos biológicos e sociais para melhorar o controle e o tratamento da hanseníase.

Palavras-chave: hanseníase; imunologia; nutrição; genética; terapia.

1 Discente do curso de Medicina da Faculdade de Medicina de Juazeiro do Norte-FMJ/IDOMED.

2 Discente do curso de Enfermagem da Faculdade de Medicina de Juazeiro do Norte-FMJ/Estácio.

3 Discente do curso de Enfermagem da Faculdade de Medicina de Juazeiro do Norte-FMJ/Estácio.

4 Mestre em Ciências da Saúde pela Faculdade de Medicina (FAMED) da UFCA e docente do curso de Enfermagem da Faculdade de Medicina de Juazeiro do Norte- FMJ/Estácio.

LEPROSY IN FOCUS: IMMUNOLOGICAL INTERACTIONS, NUTRIENTS AND MOLECULAR MARKERS

Abstract: Introduction: Leprosy is an infectious disease caused by *Mycobacterium leprae*, which can cause skin lesions, nerve damage, and deformities. Objective: To understand the immunological mechanisms, nutritional, genetic, and therapeutic factors involved in the progression and clinical manifestations of leprosy. Method: The study is an integrative literature review conducted in the LILACS and MEDLINE databases, using the descriptors "Leprosy" AND "Immunology". The inclusion criteria were articles published between 2019 and 2024, complete and free. The exclusion criteria were articles outside the thematic bias, repeated, paid, and with an emphasis on literature review. Thus, 15 articles were selected. Results/Discussion: Leprosy is a multifactorial disease with clinical manifestations that vary according to the host's immune response. Factors such as neutrophil-lymphocyte ratio, granulomas, and the action of B and T cells are fundamental in the progression of the disease. Nutrition, especially vitamin D and iron levels, directly influences the immune response. Genes such as NRAMP1 and CCL2 are associated with susceptibility to leprosy, while proteins such as HSP18 can serve as diagnostic markers. Coinfections, such as HIV and parasites, can aggravate or modulate leprosy. Medications such as thalidomide have immunomodulatory effects, but there are still gaps in the understanding of their mechanisms. Final considerations: Despite advances in immunological understanding, there are still gaps that require further research. Factors such as malnutrition and coinfections influence the management of the disease, highlighting the need for multidisciplinary approaches that integrate biological and social aspects to improve the control and treatment of leprosy.

Keywords: leprosy; immunology; nutrition; genetics; therapy.

1 INTRODUÇÃO

Hanseníase é uma doença crônica e infecciosa, causada pelo *Mycobacterium leprae*. A transmissão ocorre por meio de secreções nasais, gotículas na fala, tosse e espirro de pessoas com a forma contaminante do bacilo. As reações hansênicas, são complicações imunológicas causadas pelo *M. leprae*, podendo ser do Tipo 1 ou Tipo 2 (Pereira; Cunha; Nery, 2019).

As reações hansênicas são caracterizadas por dois tipos sendo eles: Reação Reversa ou Tipo 1 e Eritema Nodoso Hansênico ou Tipo 2. As reações hansênicas tipo 1 ocorrem predominantemente em pacientes com formas borderline e são caracterizadas por uma resposta imune celular exacerbada. Essas reações estão associadas a uma resposta do tipo Th1, com produção de citocina pró-inflamatória como IFN- γ , TNF- α e IL-2, que ativam macrófagos e resultam em inflamação intensa nos tecidos afetados, principalmente na pele e nos nervos periféricos. Este processo inflamatório pode levar a danos nervosos significativos e à piora das lesões cutâneas, refletindo uma tentativa do sistema imunológico de eliminar o bacilo (Walker; Lockwood, 2022).

Por outro lado, as reações hansênicas Tipo 2 são mais comuns em pacientes com formas lepromatosas da doença, surgem caroços salientes de

tamanhos e formas variáveis geralmente tem mais áreas afetadas na pele e a doença é mais grave, são caracterizadas por uma resposta (Silva *et al.*, 2023).

As Reações Tipo 1 ou Reação Reversa refletem uma mudança no equilíbrio imunológico do paciente, frequentemente em resposta a um aumento na imunidade celular contra o *M. leprae*. As reações são mediadas por uma resposta imune celular do tipo Th1, que envolve a ativação de células T CD4+ e a liberação de citocinas pró-inflamatórias como IFN- γ , TNF- α , e IL-2 (Prado; França, 2023).

Estes complexos são compostos por antígenos de *M. leprae* e anticorpos, que ativam o sistema do complemento, resultando em inflamação sistêmica. As reações Tipo 2 são consideradas uma forma de hipersensibilidade e são associadas à liberação de citocinas como IL-6, IL-8 e TNF- α , que contribuem para a formação de nódulos subcutâneos dolorosos, febre e outros sintomas sistêmicos (Souza, *et al.* 2022).

As Reações Tipo 2 ou Eritema Nodoso Hansônico é caracterizado por uma resposta imune humoral exagerada, que resulta em um quadro clínico distinto e complexo. As reações envolvem uma resposta imunológica predominantemente humoral, mediada por complexos imunes circulantes que contêm antígenos do *M. leprae*. A ativação do sistema do complemento resulta em inflamação sistêmica (Silva *et al.*, 2023). A resposta inflamatória é mediada pela liberação de citocinas como IL-6, IL-8, e TNF- α . A produção excessiva de TNF- α , é associada a danos nos tecidos e febre (Naafs, 2021).

Os complexos antígeno-anticorpo circulantes podem se depositar em pequenos vasos sanguíneos, levando a uma vasculite e ao desenvolvimento de nódulos subcutâneos dolorosos característicos, além de outras manifestações sistêmicas como febre, artralgia e edema. A Reação pode ser vista como uma reação de hipersensibilidade, onde há formação e deposição de complexos imunes que desencadeiam inflamação e dano tecidual (Kumar; Dogra; Kaur, 2020).

Assim, o objetivo desse trabalho é entender os mecanismos imunológicos, fatores nutricionais, genéticos e terapêuticos envolvidos na progressão e nas manifestações clínicas da hanseníase.

2 MÉTODO

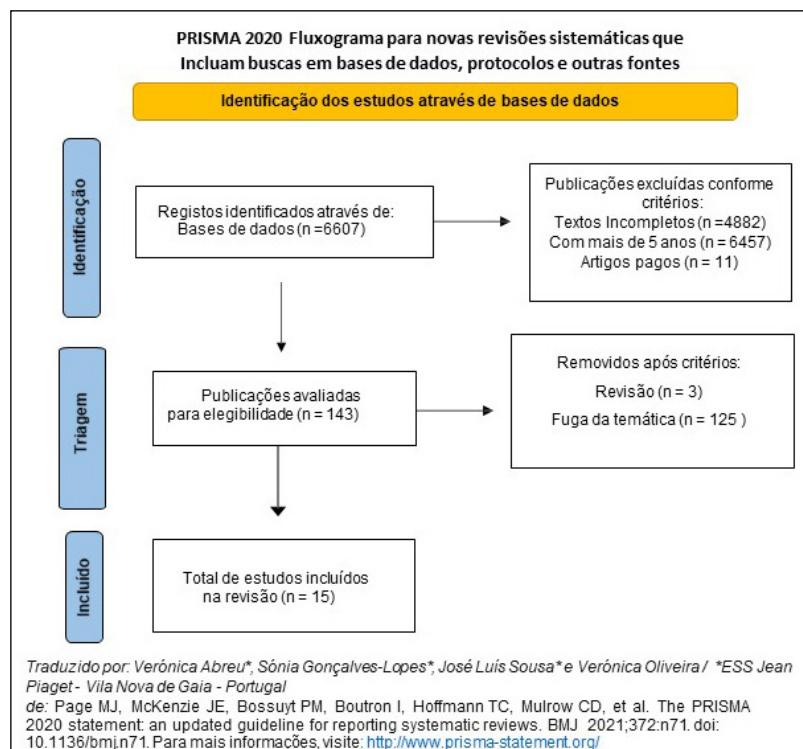
O presente trabalho trata-se de uma revisão integrativa da literatura seguindo os critérios estabelecidos pelo protocolo PRISMA, um método que possibilita compreender um determinado assunto a partir de vários estudos publicados, possibilitando conclusões gerais a respeito de uma área de estudo específica. A revisão é guiada por seis etapas: elaboração da questão da pesquisa, amostragem ou busca na literatura, categorização dos estudos, avaliação dos estudos incluídos na revisão, interpretação dos resultados e apresentação da revisão (Mendes; Silveira; Galvão, 2019).

A pesquisa dos artigos foi realizada entre agosto e novembro de 2024 no Portal Regional da Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) e as bases literatura Latino-americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) e Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE), empregando os descritores: “Hanseníase” AND “Imunologia”, unidos pelo booleano “AND”. Os critérios de inclusão foram: artigos publicados entre os anos de 2019 e 2024, disponíveis na íntegra e gratuitos; e os critérios de exclusão foram: não conformidade com o viés temático, artigos repetidos, artigos pagos e métodos com ênfase em revisão de literatura.

Este estudo por se tratar de uma pesquisa secundária realizada em bases de dados, não necessitou da submissão para apreciação do comitê de ética. Entretanto, os estudos incluídos neste trabalho seguiram todas as diretrizes e normas contidas na Resolução 466/12 do ano 2012. Esta que descreve como devem ser realizadas as pesquisas científicas que envolvam os seres humanos.

Após aplicação dos critérios e análise criteriosa dos artigos foram incluídos neste estudo 15 artigos que compuseram a amostra final desta revisão. O fluxograma abaixo expõe o processo adotado para os critérios de seleção dos estudos da amostra.

Fluxograma 1



Fonte: Própria autoria, 2025.

3 RESULTADOS

Quadro 1

Nº	Título	Autor/Ano	País	Objetivo	Método	Principais Resultados
01	Neutrophilic leukocytosis and erythema nodosum leprosum in leprosy: insights from a retrospective observational study	Barboza <i>et al.</i> , 2024.	Brasil	Pesquisar resultados de testes laboratoriais de pacientes diagnosticados com hanseníase BL ou LL para identificar um potencial indicador preditivo para o surgimento de ENL.	Estudo observacional retrospectivo	A maioria dos pacientes era do sexo masculino (75%) e teve um episódio reacional (85%), dos quais 65% foram Eritema Nodoso Leproso (ENL). Episódios múltiplos foram comuns, 55% dos 80 pacientes com ENL apresentaram mais de 2 episódios. Em pacientes BL/LL virgens de tratamento, as contagens medianas de neutrófilos no sangue de pacientes que desenvolveram ENL em alguns pontos do curso da doença foram maiores do que aqueles que não apresentaram nenhuma reação. Uma correlação entre o aumento nas contagens medianas de neutrófilos e a gravidade do ENL foi confirmada. Uma avaliação longitudinal também foi realizada em 34 pacientes, confirmando a leucocitose neutrofílica. Além disso, o aumento da NLR foi associado a uma maior infiltração neutrofílica nas lesões de ENL.
02	The cellular architecture of the antimicrobial response network in human leprosy granulomas	Ma <i>et al.</i> , 2021	Brasil e Califórnia	Investigar fenótipos de células únicas associados a respostas antimicrobianas em granulomas de hanseníase humana aplicando sequenciamento espacial e de células únicas a espécimes de biópsia de hanseníase.	Estudo observacional transversal	Não apenas células imunes, mas também outros tipos de células, como fibroblastos e ceratinócitos, células que não são consideradas células imunes tradicionais, têm a capacidade de responder a IL1B e IFNG para produzir moléculas antimicrobianas nos granulomas
03	Mimicking B and T cell epitopes between <i>Mycobacterium leprae</i> and host as predictive biomarkers in type 1 reaction in leprosy	Pathak <i>et al.</i> , 2021	Índia	Avaliar o nível de anticorpos contra epítopes de células B mímétizadores em dois grupos, ou seja, pacientes com TIR e hanseníase borderline sem reação (NR) para sua resposta imune humoral a esses epítopes mímétizadores e, em segundo lugar, avaliar a atividade de proliferação de linfócitos contra os epítopes de células T mímétizadores nesses grupos para investigar seu estado de resposta imune mediada por células.	Estudo observacional analítico	Este estudo indicou que a imitação de epítopes de células B e T específicos do hospedeiro e do <i>M. leprae</i> poderia ser utilizada para o desenvolvimento de um teste sorológico para diagnóstico de reação Tipo 1. A identificação precoce de um caso de hanseníase com reação tipo 1 pode facilitar o diagnóstico e o tratamento precoces antes do início da deformidade consequente ao dano nervoso na hanseníase TIR. Além disso, este estudo também indicou que as células T também podem estar envolvidas na ADCC para explicar o mecanismo de dano tecidual.

Nº	Título	Autor/Ano	País	Objetivo	Método	Principais Resultados
04	Comparative analysis of natural resistance-associated macrophage protein 1 gene expression and anti-PGL-1 antibodies in multibacillary leprosy and household contacts	Srihartati, Agusni & Listiawan, 2024	Indonésia	Explorar o papel da expressão da proteína NRAMP1, variantes dos genótipos D543N, 3'UTR e INT4, bem como os níveis de IgG e IgM anti-PGL-1 tanto no grupo de contato domiciliar quanto no grupo de pacientes com hanseníase multibacilar. Além disso, avaliar a correlação entre a expressão da proteína NRAMP1, as variantes dos genótipos D543N, 3'UTR e INT4 e os níveis de IgG e IgM antiPGL-1 com a incidência de casos de hanseníase multibacilar.	Estudo observacional analítico de caso-controle	Revela as diferenças significativas na expressão da proteína NRAMP1, bem como IgG e IgM entre pacientes com hanseníase multibacilar e contatos domiciliares. Este estudo destaca a natureza complexa do diagnóstico e tratamento da hanseníase, enfatizando o potencial de integrar a tecnologia de PCR com testes sorológicos para maior precisão diagnóstica. O estudo também enfatiza o papel significativo do gene NRAMP1 e do polimorfismo D543N e 3'UTR na determinação da suscetibilidade à hanseníase. Isso sugere a necessidade de mais pesquisas para esclarecer essas associações e suas implicações para o diagnóstico e tratamento da hanseníase. Além disso, o estudo enfatiza a importância do monitoramento de anticorpos anti-PGL-1 IgG e IgM, principalmente em indivíduos em contato próximo com pacientes com hanseníase.
05	Association of the polymorphism of the vitamin D receptor gene (VDR) with the risk of leprosy in the Brazilian Amazon	Paz <i>et al.</i> , 2021	Brasil	Avaliar a associação dos SNPs FokI (rs2228570), TaqI (rs731236), Apal (rs7975232) do gene VDR com a hanseníase.	Estudo observacional analítico de caso-controle	Não foi observada associação dos alelos dos SNPs estudados e dos SNPs dos genótipos FokI com a hanseníase. Para o SNP na região TaqI, a relação entre o genótipo tt, e para o SNP na região Apal, o genótipo AA, foram associados à suscetibilidade à forma MB, enquanto o genótipo Aa à proteção. Os genótipos estendidos AaTT e AaTt das regiões Apal e TaqI foram associados à proteção contra a forma MB.
06	Iron and vitamin D intake on a diet are able to modify the in vitro immune response to <i>Mycobacterium leprae</i>	Martins <i>et al.</i> , 2024	Brasil	Avaliar a influência da suplementação e restrição de ferro e vitamina D na resposta inflamatória de células imunes de camundongos in vitro.	Estudos experimental	Os níveis de ferro e vitamina D interferem na interação entre o hospedeiro e o <i>M. leprae</i> e, portanto, têm o potencial de interferir na progressão da hanseníase. Os dados obtidos destacam o impacto dos aspectos nutricionais nessa doença negligenciada, que está fortemente ligada a ambientes sociais desfavorecidos.
07	TLR-9 Plays a Role in <i>Mycobacterium leprae</i> -Induced Innate Immune Activation of A549 Alveolar Epithelial Cells	Dias <i>et al.</i> , 2021	Brasil	Testar a capacidade do <i>M. leprae</i> de ativar imunologicamente células epiteliais alveolares por meio da análise da secreção de citocinas e quimiocinas e da translocação nuclear do fator transcripcional NF-κB. Examinar a participação na expressão em células epiteliais respiratórias. Por fim, explorar o papel potencial dos complexos DNA-Hlp expostos à superfície bacteriana como ligantes do TLR-9.	Estudo experimental laboratorial	A maioria dos indivíduos expostos ao <i>M. leprae</i> são capazes de construir uma resposta imune protetora baseada em Th1 contra a infecção e, consequentemente, não progredem para a doença ativa. Portanto, com base nos dados aqui demonstrados, é razoável especular que a capacidade do <i>M. leprae</i> de ativar imunologicamente células epiteliais respiratórias representa um evento muito precoce durante a infecção que pode ser crucial para o desenvolvimento dessa resposta protetora. De fato, as vacinas mucosas são capazes de induzir imunidade local e sistêmica contra agentes infecciosos. De interesse, a adição (ou co-entrega) de adjuvantes potentes, como agonistas TLR-9, foi descrita como eficiente na potencialização de uma vacinação mucosa contra infecções micobacterianas.

Nº	Título	Autor/Ano	País	Objetivo	Método	Principais Resultados
08	Evaluation of the serum cytokines profile and nitric oxide in experimental murine leprosy	Barbosa <i>et al.</i> , 2024	Brasil	Comparar a evolução da infecção pelo <i>M. leprae</i> em camundongos BALB/c e nude quanto à multi-placação bacilar e avaliação do perfil inflamatório sistêmico pela quantificação sérica de citocinas e óxido nítrico (NO).	Estudo experimental	sugerem que em camundongos BALB/c ocorre a ativação de uma resposta imune capaz de controlar a multiplicação do <i>M. leprae</i> , em contrapartida em camundongos nude a infecção é progressiva a despeito de altos níveis de TNF
09	Changes in B Cell Pool of Patients With Multibacillary Leprosy: Diminished Memory B Cell and Enhanced Mature B in Peripheral Blood	Nogueira <i>et al.</i> , 2021	Brasil	Analizar e comparar diferentes fenótipos de células B na hanseníase (multibacilar, paucibacilar e eritema nodoso hansenílico) para elucidar um possível papel dessas células B na patologia da doença.	Estudo observacional transversal comparativo	Os dados sugerem que a disponibilidade de antígeno que ocorre em pacientes com alta carga bacilar (MB e ENL) pode estar associada a alterações na frequência e função de subpopulações de células B (células B maduras e de memória). Ainda precisa ser esclarecido se o impacto no pool de células B está contribuindo diretamente para o estado clínico de pacientes com hanseníase MB ou é simplesmente uma consequência de uma falha na resposta eficiente do interferon gama (IFN- γ) nesses pacientes, especialmente porque pacientes com hanseníase PB que podem conter disseminação bacteriana apresentam frequências de células B semelhantes às de indivíduos não infectados.
10	Identification of sensitive indicators in immune response for leprosy affected patients: An observational clinical study of safety and immunogenicity of influenza vaccine	Zheng <i>et al.</i> , 2021	China	Identificar a segurança e imunogenicidade da vacina contra influenza em pacientes com hanseníase curados; Verificar se a deficiência imunológica ou o distúrbio imunológico do paciente com hanseníase curado podem afetar a resposta imunológica do hospedeiro contra a vacinação; Buscar uma melhor compreensão da defesa do hospedeiro de pacientes curados de hanseníase pode fornecer novos insights para a prevenção, diagnóstico e tratamento da hanseníase, ou qualquer outra doença imunológica.	Estudo clínico observacional	pacientes com hanseníase clinicamente curados estão relativamente seguros após serem imunizados com a vacina contra a gripe, e pessoas afetadas pela hanseníase devem ser tratadas igualmente em cuidados médicos, aliviando assim sua carga psicológica e promovendo seu engajamento social. Descobrimos que pacientes curados da hanseníase têm déficit imunológico na produção de anticorpos, em comparação com pessoas normais. Também identificamos IL-6 e IL-17 como 2 indicadores sensíveis de resposta imunológica em pacientes curados da hanseníase.
11	The expression of FOXP3 in lesions of several forms of leprosy in patients co-infected with HIV	Xavier <i>et al.</i> , 2021	Brasil	Investigar a expressão de células Treg FOXP3 + em lesões de pele de hanseníase e correlacionar suas formas clínicas, características laboratoriais (CD4, CD8 e CV) e a síndrome de reconstituição imune na coinfeção HIV-hanseníase.	Estudo observacional, transversal e analítico	A frequência de células FOXP3 + na pele não foi influenciada pelo tipo clínico da hanseníase, contagem de células T CD4 + ou carga viral do HIV. Os achados sustentam que maior atividade do HIV pode estimular ou resultar em maior expressão de FOXP3-Tregs e que eles podem estar envolvidos na imunossupressão ativa observada no local da infecção.
12	Association of CC-chemokine ligand-2 gene polymorphisms with leprosy reactions	Biswas <i>et al.</i> , 2024	Índia	Investigar o papel da variação do gene CCL 2 na suscetibilidade à hanseníase em pacientes hospitalizados de nosso instituto, bem como no grupo de controle saudável.	Estudo de caso-controle	O estudo pode ter mostrado que alguns haplótipos ligados aos três SNPs das regiões reguladoras do gene CCL2 estão associados à hanseníase. Além disso, o genótipo CG e o alelo G na localização CCL 2 -2518 fornecem suscetibilidade ao surgimento da reação ENL.

Nº	Título	Autor/Ano	País	Objetivo	Método	Principais Resultados
13	Interaction of constituents of MDT regimen for leprosy with <i>Mycobacterium leprae</i> HSP18: impact on its structure and function	Chakraborty; Ghosh; Biswas, 2021	Estados Unidos	Investigar a interação de diferentes medicamentos MDT (dapsona, clofazimina e rifampicina) com HSP18 e as consequências dessas interações na estrutura e função de chaperona da proteína usando várias técnicas bioquímicas e biofísicas.	Estudo experimental	Esse estudo revelou que todos esses três medicamentos MDT interagem eficientemente com o “domínio α-crystalina” de HSP18. Também observamos que a função de chaperona de HSP18 é reduzida após a interação com esses três medicamentos MDT.
14	Toxoplasma gondii infection and high levels of IgE are associated to erythema nodosum leprosy (ENL)	Nascimento <i>et al.</i> , 2024	Brasil	Avaliar o co-parasitismo de <i>M. lepra</i> e <i>T. gondii</i> com a ocorrência de episódios reacionais em pacientes antes de iniciar a terapia multidrogas, identificando parâmetros da resposta imune que podem estar associados à ocorrência desses episódios reacionais.	Estudo observacional de coorte prospectiva.	Nossos resultados sugerem que infecções por <i>T. gondii</i> podem desempenhar um papel na progressão para um tipo mais grave de reação hansônica, ENL, devido à imunomodulação que influencia o aumento dos níveis de IgE contra o antígeno <i>M. leprae</i> (PGL-1) em pacientes coinfetados por <i>T. gondii</i> , mas não naqueles não coinfetados. Esses achados podem servir como base fundamental para que os clínicos realizem testes imunológicos para detecção precoce de episódios inflamatórios agudos e, assim, ajudem a prevenir neuropatia permanente e incapacidades em pacientes com hanseníase, uma vez que é o maior estigma sofrido por eles. No entanto, mais estudos são necessários para investigar como o <i>T. gondii</i> pode estar contribuindo para uma manifestação mais grave da reação hansônica.
15	Whole blood transcriptomics reveals the enrichment of neutrophil activation pathways during erythema nodosum leprosum reaction	Rosa <i>et al.</i> , 2024	Brasil	Fornecer um perfil transcriptômico de sangue total de pacientes com ENL ativo e compará-lo com o de pacientes com LL não reacional para uma melhor compreensão dos eventos patogênicos sistêmicos associados ao ENL	Estudo clínico observacional	Embora a imunomodulação pela talidomida tenha sido considerada modesta no comportamento sanguíneo após um curto período de tratamento em pacientes com ENL, a expressão de genes com potenciais papéis anti-inflamatórios foi detectada.

4 DISCUSSÃO

A hanseníase é uma doença espectral, a resposta imune desenvolvida pelo hospedeiro flutua entre os extremos da doença, com várias regiões sem explicação científica (Xavier *et al.*, 2021). As manifestações clínicas e histopatológicas da hanseníase são consideradas um espectro que variam de acordo com a resposta imune do indivíduo infectado.

Uma das formas mais graves da doença é o Eritema Nodoso Hansônico (ENH), caracterizado por uma inflamação com formação de nódulos. A razão neutrófilo-linfócito é uma medida que mostra como o sistema imune inato, representado pelos neutrófilos, e adaptativo, representado pelos linfócitos, interagem mediante as respostas fisiológicas. Quanto menor a relação neutrófilo-linfócito, mais sintomas graves o paciente desenvolverá, como o eritema nodoso hansônico (Barboza *et al.*, 2024).

Os抗ígenos do *Mycobacterium leprae* que mimetizam抗ígenos do hospedeiro podem induzir uma reação autoimune contra os próprios抗ígenos do hospedeiro. Isso explica a ação autoimune na forma da hanseníase tuberculóide em que uma extensa formação granuloma pode ser vista, mas sem a presença do *Mycobacterium leprae* (Pathak et al., 2021). Os granulomas são estruturas celulares complexas composta predominantemente de macrófagos e linfócitos, que possuem a função de conter e matar os patógenos (Ma et al., 2021).

A exposição à hanseníase pode levar a uma resposta imune adaptativa, expressada através da presença de anticorpos contra a PGL-1, que regula negativamente a resposta imune, inibindo a maturação e ativação de células dendríticas e tornando mais fácil a infecção dos macrófagos e células de Schwann (Srihartati, Agusni & Listiawan, 2024). Em casos de atingir a medula óssea, o *M. leprae* pode aumentar a granulopoiésse, formação de neutrófilos, eosinófilos e basófilos, a carga de抗ígenos e as imunoglobulinas. Isso acontece devido à resposta humoral predominante, causando a formação de imunocomplexos e efeito proliferativo de mediadores inflamatórios nas células da medula óssea (Barbosa et al., 2024).

Muito se pensa que natureza das respostas imunes em infecções, cânceres e doenças autoimunes é estabelecida pelas principais células do sistema imunológico, linfócitos e células mieloides. No caso da hanseníase não atua apenas nessas células imunes, mas também outros tipos de células, como fibroblastos e ceratinócitos, células que não são consideradas células imunes tradicionais e que têm a capacidade de responder a infecção para produzir moléculas antimicrobianas nos granulomas (Ma et al., 2021).

Algumas vitaminas e nutrientes são caracterizados por serem imunomoduladores e conseguem modular a resposta inflamatória à infecção. A vitamina D é uma delas e é derivada de um número limitado de alimentos. A fonte é obtida a partir da conversão de 7-desidrocolesterol na pele, induzida pela exposição aos raios ultravioleta B do sol (UVB). Assim, a vitamina D é convertida no fígado em 25-hidroxivitamina D3 (25-OHD3) e subsequentemente hidroxilada no rim por meio da enzima 1- α -hidroxilase para 1,25-di-hidroxivitamina D3 (1,25(OH)2D3) (Paz et al., 2021).

Há evidências do papel da nutrição para a resposta imunológica do paciente, atuando como imunomoduladora. Dietas implementadas com vitamina D produziram baixos níveis de citocinas pró-inflamatórias TNF e IL-6 e alta concentração de IFN- γ , validando a característica anti-inflamatória dessa vitamina. Já em dietas modificadas com ferro, houve uma diminuição de IFN- γ e TNF após estimulação dos抗ígenos de *M. leprae* em relação à dieta padrão. Assim é possível inferir que o impacto nutricional dessa doença está diretamente relacionado à ambientes sociais desfavorecidos, tendo em vista o pouco acesso a alimentos ricos em ferro e vitamina D (Martins et al., 2024).

Entretanto, o VDR é uma proteína nuclear que quando se liga à vitamina D, a vitamina é ativada, regulando a transcrição de diferentes classes de genes envolvidos na resposta imune do hospedeiro. Assim, os níveis de expressão da VDR são importantes no controle da progressão da hanseníase (Paz *et al.*, 2021).

Nesse contexto, as células peritoniais de roedores que foram submetidos à implementação de vitamina D e contaminados com o *M. leprae*, produziram baixos níveis de citocinas pró-inflamatórias: INF- γ , TNF e IL-6. Já dietas suplementadas com ferro, diminuíram a produção de INF- γ e TNF pelos esplenócitos quando comparados a uma dieta padrão. Sendo assim, a concentração de ferro e a vitamina D é fundamental para o equilíbrio da imunidade e possui potencial de interferir na progressão da hanseníase. É importante dar atenção aos aspectos nutricionais dessa doença, que está fortemente ligada à ambientes sociais desfavorecidos, em que a dieta nem sempre é a ideal (Martins *et al.*, 2024).

As células epiteliais da mucosa respiratória, além de atuarem como barreira física, expressam uma variedade de receptores que reconhecem padrões moleculares associados à patógenos, iniciando uma resposta imune inata local enquanto prepara uma resposta imune adaptativa subsequente para controlar a infecção. O *M. leprae* é internalizada pelas células epiteliais respiratórias por meio da sua capacidade de se ligar aos proteoglicanos da matriz extracelular. Ao atingir o compartimento endossomal, os complexos de DNA são reconhecidos e é desencadeado uma rede de sinal que levam a ativação do NF- κ B e a produção de IL-8, induzindo a expressão de MHC-II (Dias *et al.*, 2021).

As citocinas produzidas pela resposta imune podem ativar ou inibir a ação dos macrófagos. Quando o macrófago é ativado, em meio aos inúmeros processos fisiológicos que ocorrem, um deles é a produção de NO, que é um importante microbicida e que funciona através da produção de moléculas reativas ao oxigênio e nitrogênio. Esse tipo de resposta é relacionado à Th1, que é considerada a melhor resposta imune contra a hanseníase. Ademais, resposta Th17 também atua na modulação dos macrófagos uma vez que induz a produção de TNF, causando a destruição dos bacilos do *M. leprae* (Almeida *et al.*, 2024).

A hanseníase, por ser uma doença complexa e multifatorial em que a resposta imunológica do paciente é fundamental para determinar o curso clínico da doença. Apesar da existência de muitos estudos que reforçem a importância das células T na fisiopatogenia da doença, a patogênese ainda não é completamente compreendida (Nogueira *et al.*, 2021).

O aumento da produção da interleucina IL-17 é predominante no polo tuberculóide, em que se observa uma melhor resposta do sistema imunológico diante da hanseníase. Isso acontece através do recrutamento de células inflamatórias que ativam células endoteliais, promovendo manutenção no

processo inflamatório crônico, diminuindo a gravidade das manifestações clínicas da hanseníase (Almeida *et al.*, 2024).

Pacientes curados da hanseníase da forma tuberculóide possuem uma diminuição da IL-6 e IL-17. A diminuição da IL-6 nesses pacientes sugeriu que a vacinação contra a gripe desencadeia um mecanismo inibitório de inflamação, rompendo com o equilíbrio da rede imunológica do hospedeiro, tendo assim uma resposta relativamente mais fraca que outros pacientes. Entretanto, a IL-6 e IL-17 podem ser utilizadas como marcadores preditivos no monitoramento inicial da hanseníase (Zheng *et al.*, 2021).

A infecção por *M. leprae* também pode alterar as proporções das células B, aumentando as células B maduras e diminuindo as células B de memória em pacientes portadores de hanseníase. Essa modulação está relacionada ao aumento do IgG total e pode ser manifestada de várias formas dependendo da capacidade do hospedeiro a reagir frente à hanseníase. Embora o papel das células B nas diferentes formas clínicas da doença precise ser elucidado, pois ainda há poucos relatos sobre o papel das células B em lesões ativas de hanseníase, embora haja várias evidências do envolvimento das células B não apenas no início de episódios reacionais, mas também no curso da hanseníase não reacional (Nogueira *et al.*, 2021).

A FOXP3 é um fator de transcrição presente em certas células T regulatórias, como CD4+, que regula a resposta imune durante infecções intracelulares. As Treg podem ser alteradas em doenças de pele humana, sugerindo o seu papel na fisiopatologia dessas doenças, tendo como objetivo manter a tolerância e suprimir a função das células T autorreativas. Os mediadores usados pelas células Treg incluem as citocinas inibitórias IL-10 e TGF- β , controlando as respostas inflamatórias (Xavier *et al.*, 2021).

O gene V-set immunoglobulin-domain-containing 4 (VSIG4) é uma proteína de membrana que participa de vias que regulam positivamente a inflamação, podendo ser um objetivo do mecanismo de ação de novos fármacos para o tratamento do ENH (Rosa *et al.*, 2024). Outro gene que pode contribuir na regulação de mediadores inflamatórios é o gene CCL2, impactando no fenômeno patogênico. O genótipo GG e alelo G no gene CCL2-2518 confere susceptibilidade no desenvolvimento do eritema nodoso hanseníco (Biswas *et al.*, 2024).

Também há o gene Natural Resistance Associated Macrophage Protein 1 (NRAMP1) desempenha papel importante na defesa contra patógenos, inclusive o *M. leprae*. O seu funcionamento se baseia na regulação da taxa de replicação bacteriana dentro dos macrófagos. Assim, ele pode ser utilizado como um marcador diagnóstico tendo em vista que se a proteína NRAMP1 não for expressa, a bactéria se prolifera, causando maior susceptibilidade a desenvolver hanseníase. Por outro lado, a expressão do NRAMP1 em pacientes que tiveram contato com portadores de hanseníase, inibe o crescimento da *M. leprae* (Srihartati; Agusni; Listiawan, 2024).

As proteínas de choque térmico (HSP) são conhecidas por serem expressas durante a inflamação crônica e outras condições de estresse fisiológico que causam respostas imune humoral e celular contra microrganismos (Pathak *et al.*, 2021). O *Mycobacterium leprae*, abriga muitas proteínas antigênicas, uma delas é o HSP18, que desempenha papel importante na sobrevivência dessa bactéria dentro dos hospedeiros infectados. Geralmente, essa proteína é utilizada como um marcador diagnóstico para determinar a eficácia da terapia multidrogas na hanseníase. Nesse contexto, as pesquisas demonstram que a dapsona, clofazimina e rifampicina interagem com a HSP18, alterando a sua estrutura secundária e diminuindo a sua função e a sobrevivência da *M. leprae* (Chakraborty; Ghosh; Biswas, 2021).

O *Mycobacterium leprae* e o vírus da imunodeficiência humana (HIV) são doenças mundialmente preocupantes, com algumas lacunas que ainda não totalmente esclarecidas, quanto à biologia de seus patógenos e evolução clínica, principalmente quando os pacientes são infectados ao mesmo tempo. Estudos indicam que a coinfecção HIV e hanseníase podem estar relacionadas à melhora imunológica devido à terapia antirretroviral (TARV), fazendo com que o paciente desenvolva formas mais brandas e limitadas da hanseníase (Xavier *et al.*, 2021).

A presença de parasitas intestinais, de asma e/ou outras alergias podem estimular a resposta Th1 ou Th2, podendo influenciar indiretamente com a intensidade da resposta imune em frente ao *M. leprae*. Em pacientes coinfetados com *Toxoplasma gondii* e *Mycobacterium leprae*, há a formação de um tipo mais grave do espectro hanseníco, o eritema nodoso hanseníco, levando um aumento de IgE contra o antígeno. Além disso, o *T. gondii* pode desenvolver reações hansenicas em pacientes portadores de hanseníase, inclusive dos pacientes que desenvolveram eritema nodoso hanseníco, 90% eram parasitados pelo *T. gondii* (Nascimento *et al.*, 2024).

Os anticorpos de imunoglobulina G1 (IgG1) específicos para *M. leprae* em pacientes com hanseníase mostram uma ligação direta com a carga bacteriana. Isso sugere que as respostas de células B IgG1 podem ser marcadores para avaliar a progressão da doença. Entretanto, há poucos relatos sobre a função das células B em lesões ativas da hanseníase, inclusive nas formas espectrais da doença (Nogueira *et al.*, 2021).

Mesmo com seus resultados de eficiência imunomoduladora, os mecanismos da talidomida, medicamento utilizado no tratamento da hanseníase, ainda não foram totalmente esclarecidos. Contudo, a compreensão das vias inflamatórias que não inibidas pela talidomida no eritema nodoso hanseníco, pode auxiliar no desenvolvimento que outros fármacos com menos efeitos colaterais (Rosa *et al.*, 2024).

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A hanseníase é uma doença de extrema complexidade, marcada não apenas pelo seu espectro, pela interação multifacetada entre o patógeno e a resposta imune do hospedeiro e o seu caráter social. O espectro clínico e histopatológico reflete variações na resposta imunológica, que vão desde a imunidade celular predominante nas formas tuberculóides até a imunidade humorais nas formas lepromatosas.

Os avanços na compreensão das interações entre o *Mycobacterium leprae* e o sistema imune, incluindo a participação de células imunes tradicionais e não tradicionais, abrem novos horizontes para intervenções diagnósticas e terapêuticas. Apesar disso, lacunas importantes permanecem e por conta disso são necessárias mais pesquisas na área para preencher essas lacunas.

Ademais, os fatores sociais e ambientais, como desnutrição e coinfecções, demonstram impacto significativo no manejo da hanseníase, reforçando a necessidade de uma abordagem multidisciplinar que integre aspectos biológicos e sociais. Dessa forma, o aprofundamento no estudo da fisiopatologia e dos determinantes sociais da hanseníase é essencial para o desenvolvimento de estratégias mais eficazes de controle e tratamento, com vistas à redução das manifestações graves e reacionais da doença.

REFERÊNCIAS

- ALMEIDA, S. A. et al. Avaliação do perfil de citocinas séricas e óxido nítrico na hanseníase experimental murina. **Hansen. int**, v. 49, p. 39344, 2024.
- BARBOSA, A. S. A. A. et al. Avaliação do perfil de citocinas séricas e óxido nítrico na hanseníase experimental murina. **Hansenologia Internationalis: hanseníase e outras doenças infecciosas**, Bauru, SP, v. 49, p. 1–15, 2024.
- BARBOZA, M. F. S. et al. Neutrophilic leukocytosis and erythema nodosum leprosum in leprosy: insights from a retrospective observational study. **Front Immunol**, v.15, p. 1368460, 2024.
- BISWAS, S. K. et al. Association of CC-chemokine ligand-2 gene polymorphisms with leprosy reactions. **Microbes Infect**, v. 26, n. 4, p. 105298, 2024.
- CHAKRABORTY, A.; GHOSH, R.; BISWAS, A. Interaction of constituents of MDT regimen for leprosy with *Mycobacterium leprae* HSP18: impact on its structure and function. **FEBS Journal**, v. 289, n. 3, p. 832–853, 2021.
- DIAS, A. A. et al. TLR-9 Plays a Role in *Mycobacterium leprae*-Induced Innate Immune Activation of A549 Alveolar Epithelial Cells. **Frontiers in Immunology**, v. 12, 2021.

KUMAR, B.; DOGRA, S.; KAUR, I. Immunological mechanisms in leprosy and reactions. **Journal of clinical dermatology**, v. 38, n. 3, p. 120-130, 2020.

MA, F. *et al.* The cellular architecture of the antimicrobial response network in human leprosy granulomas. **Nature Immunology**, v. 22, n. 7, p. 839–850, 24 jun. 2021.

MARTINS, B. L. *et al.* Iron and vitamin D intake on a diet are able to modify the in vitro immune response to *Mycobacterium leprae*. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, v. 119, e230178, 2024.

MENDES, K. D. S; SILVEIRA, R. C. DE C. P.; GALVÃO, C. M. Uso de gerenciador de referências bibliográficas na seleção dos estudos primários em revisão integrativa. **Texto & Contexto Enfermagem**, v. 28, p. e20170204, 2019.

NAAFS, B. Leprosy reactions: Pathogenesis, mechanisms, and consequences. **Current opinion in infectious diseases**, v. 34, n. 2, p. 83-89, 2021.

NASCIMENTO, L. S. *et al.* *Toxoplasma gondii* infection and high levels of IgE are associated to erythema nodosum leprosy (ENL). **PLoS ONE**, v. 19, n. 6, p. e0300704–e0300704, 2024.

NOGUEIRA, O. C. *et al.* Changes in B Cell Pool of Patients With Multibacillary Leprosy: Diminished Memory B Cell and Enhanced Mature B in Peripheral Blood. **Frontiers in Immunology**, v. 12, 2021.

PATHAK, V. K. *et al.* Mimicking B and T cell epitopes between *Mycobacterium leprae* and host as predictive biomarkers in type 1 reaction in leprosy. **Scientific Reports**, v. 11, n. 1, 2021.

PAZ, J. *et al.* Association of the polymorphism of the vitamin D receptor gene (VDR) with the risk of leprosy in the Brazilian Amazon. **Bioscience Reports**, v. 41, n. 7, 2021.

PEREIRA, G. A.; CUNHA, M. D.; NERY, J. A. Understanding leprosy reactions: Insights into the pathogenesis of type 1 and type 2 reactions. **Leprosy review**, v. 90, n. 1, p. 20-31, 2019.

PRADO, M. S.; FRANÇA, A. S. Hanseníase: aspectos imunológicos de métodos diagnósticos. **Health and Biosciences Journal**, v. 1, n.1, p. 1-10, 2023

ROSA, T. L. S. A. *et al.* Whole blood transcriptomics reveals the enrichment of neutrophil activation pathways during erythema nodosum leprosum reaction. **Front Immunol**, v.15, p. 1366125–1366125, 2024.

SILVA, D. R.; *et al.* Advances in the immunopathogenesis of leprosy reactions: Implications for treatment strategies. **Journal of infection and public health**, v. 16, n. 4, p. 334-342, 2023.

SOUZA, M. C. *et al.* Cytokine profiles in leprosy reactions: recentes advances. **International Journal of Dermatology**, v. 61, n. 7, p. 812-821, 2022.

SRIHARTATI, E.; AGUSNI, I.; LISTIAWAN, Y. Comparative analysis of natural resistance-associated macrophage protein 1 gene expression and anti-PGL-1 antibodies in multibacillary leprosy and household contacts. **Trop Biomed**, v. 42, n.2, p. 214–219, 2024.

WALKER, S. L.; LOCKWOOD, D. N. The role of the immune system in the pathogenesis of leprosy reactions. **Clinical and experimental immunology**, v. 207, n. 1, p. 10-20, 2022.

XAVIER, M. B. *et al.* The expression of FOXP3 in lesions of several forms of leprosy in patients co-infected with HIV. **PLOS Neglected Tropical Diseases**, v. 15, n. 11, p. e0009887, 2021.

ZHENG, Y. *et al.* Identification of sensitive indicators in immune response for leprosy affected patients. **Medicine**, v. 100, n. 31, p. e26744, 2021.