

Fisiopatologia da hanseníase: resposta imunológica relacionada às formas clínicas

Pathophysiology of leprosy: immunological response related to clinical forms

Fisiopatología del hanseníasis: respuesta inmunológica relacionada con formas clínicas

Recebido: 22/06/2022 | Revisado: 29/06/2022 | Aceito: 05/07/2022 | Publicado: 14/07/2022

Ana Cláudia Ferreira Yonemoto

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3081-0859>

Faculdades de Dracena, Brasil

E-mail: anaclaudia.yonemoto@gmail.com

Mário Ciro Choptian Júnior

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9152-8243>

Faculdades de Dracena, Brasil

E-mail: mariojunior_choptian@outlook.com

Victor Augusto de Oliveira Mattara

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6867-7016>

Faculdades de Dracena, Brasil

E-mail: victormattara@hotmail.com

Marilda Aparecida Milanez Morgado de Abreu

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9099-6013>

Faculdades de Dracena, Brasil

E-mail: marilda@morgadoeabreu.com.br

Resumo

O objetivo do presente estudo é elucidar a fisiopatologia da hanseníase e relacioná-la com as suas formas clínicas por meio de uma revisão narrativa. A busca dos artigos foi realizada nas bases de dados LILACS, PUBMED, SCIELO, MEDLINE e BVS, e foram utilizados os descritores: hanseníase, *Mycobacterium leprae*, fisiopatologia e reação hansênica. A pesquisa foi restrita aos estudos publicados a partir de 2013 até o ano de 2021, e os artigos pertinentes ao tema foram selecionados. A hanseníase apresenta fisiopatologia complexa, correlacionada a diferentes padrões imunes, envolvendo células dendríticas, receptores de reconhecimento padrão (PRRs), macrófagos e células natural killers (NK), os quais liberarão interleucinas que determinarão o tipo de resposta imunológica do hospedeiro, dentre as quais abordamos Th1, Th2, Th17, T reguladores (Treg), Th9, Th22 e outras. Quando o padrão imune celular for ativado com predomínio do padrão Th1, o paciente tende a evoluir ao polo benigno (hanseníase tuberculoide), caso a resposta celular específica seja branda ou ausente aos antígenos do mesmo agente, com prevalência do padrão Th2 e resposta humoral, o indivíduo tende ao polo maligno (hanseníase virchowiana) da doença, bem como ao desenvolvimento de reações hansênicas tipo 1 e tipo 2.

Palavras-chave: Hanseníase; *Mycobacterium leprae*; Fisiopatologia; Reação Hansênica.

Abstract

The aim of this study is to elucidate the physiopathology of leprosy and relate it to its clinical forms through an narrative review. The search for articles was carried out in the LILACS, PUBMED, SCIELO, MEDLINE and VHL databases, and the following descriptors were used: Leprosy, *Mycobacterium leprae*, physiopathology and leprosy reaction. The search was restricted to studies published from 2013 until the year 2021, and articles related to the theme were selected. Leprosy presents a complex pathophysiology, correlated with different immune patterns, involving dendritic cells, pattern recognition receptors (PRRs), macrophages and natural killer (NK) cells, which will release interleukins that will determine the type of immune response of the host, among which we address Th1, Th2, Th17, T regulators (Treg), Th9, Th22 and others. When the cellular immune pattern is activated with a predominance of the Th1 pattern, the patient tends to progress to the benign pole (tuberculoid leprosy), if the specific cellular response is mild or absent to the antigens of the same agent, with a prevalence of the Th2 pattern and humoral response, the individual tends to the malignant pole (lepromatous leprosy) of the disease, as well as to the development of type 1 and type 2 leprosy reactions.

Keywords: Leprosy; *Mycobacterium leprae*; Physiopathology; Leprosy Reaction.

Resumen

El objetivo del presente estudio es dilucidar la fisiopatología de la lepra y relacionarla con sus formas clínicas por medio de una revisión narrativa. La búsqueda de artículos se se realizó en las bases de datos LILACS, PUBMED, SCIELO, MEDLINE y BVS, y se utilizaron los descriptores: Lepra, *Mycobacterium leprae*, fisiopatología y reacción de la lepra. La investigación se restringió a estudios publicados desde 2013 hasta el año de 2021, en que se seleccionaron artículos relacionados al tema. La lepra presenta una fisiopatología compleja, correlacionada con diferentes patrones inmunes, involucrando células dendríticas, receptores de reconocimiento de patrones (PRRs), macrófagos y células asesinas

naturales (NK), las cuales liberarán interleucinas que determinarán el tipo de respuesta inmune del huésped, entre las cuales nos dirigimos a los reguladores Th1, Th2, Th17, T (Treg), Th9, Th22 y otros. Cuando el patrón inmune celular se activa con predominio del patrón Th1, el paciente tiende a progresar al polo benigno (lepra tuberculoide), si la respuesta celular específica es leve o ausente a los antígenos del mismo agente, con predominio del Patrón Th2 y respuesta humoral, el individuo tiende al polo maligno (lepra lepromatosa) de la enfermedad, así como al desarrollo de reacciones leprosas tipo 1 y tipo 2.

Palabras clave: Lepra; *Mycobacterium leprae*; Fisiopatología; Reacción de la lepra.

1. Introdução

A hanseníase é uma doença infectocontagiosa crônica, que tem como forma de transmissão o contato direto e prolongado com pacientes multibacilíferos, sem tratamento, tendo como porta de entrada as mucosas das vias aéreas superiores, principalmente a mucosa nasal e, menos comumente, a pele com perda da continuidade, uma vez que o bacilo é incapaz de penetrar a pele íntegra. Apresenta como agente etiológico o *Mycobacterium leprae*, pertencente ao gênero *Mycobacterium* e à família *Mycobacteriaceae*. Os bacilos possuem forma de bastonete, com cerca de 1 a 8 µm de comprimento por 0,3 µm de largura, e são vistos isoladamente ou em aglomerados denominados globias no citoplasma de macrófagos (células de Virchow). A doença afeta a pele e/ou os nervos periféricos, podendo menos frequentemente acometer quase todos os órgãos que apresentam macrófagos, com exceção do sistema nervoso central. O período de incubação é variável, de 2 a 5 anos, e embora possa ocorrer em outras espécies, como tatus e macacos, o homem é o único hospedeiro natural reconhecido. A evolução da doença se dá de forma crônica, com a possibilidade de agudizações, as quais recebem o nome de reações (Azulay R. Dermatologia 2017; Talhari et al., 2015; Reibel et al., 2015; Scollard et al., 2015).

Considerada uma doença endêmica no Brasil, o país encontra-se como o segundo colocado no ranking mundial em número absoluto de casos, atrás apenas da Índia (Organização Mundial da Saúde, 2021 & Abreu, 2021). É válido salientar que apesar de apresentar uma alta infectividade, sua patogenicidade é relativamente baixa, tendo o potencial de gerar incapacidade para a vida do paciente, além de carregar consigo uma grande repercussão psicossocial, através do preconceito e do estigma social que envolve a doença desde os tempos bíblicos (Azulay R. Dermatologia 2017; Talhari et al., 2015; Reibel et al., 2015; Scollard et al., 2015).

Há várias classificações para a hanseníase e essas são baseadas em um ou mais dos seguintes critérios: clínico, relacionado às lesões cutâneas, incluindo número, características, extensão, definição das margens e simetria; bacteriológico, referente à presença ou à ausência do *M. leprae*; imunológico, pela imunorreatividade ao teste de Mitsuda; e histopatológico, relativo aos aspectos microscópicos das lesões.

A classificação de Madrid, descrita e aceita em 1953, traz 2 tipos intransitáveis, que representam os 2 polos da doença: o virchowiano (HV) e o tuberculoide (HT); e 2 grupos transitáveis: a apresentação indeterminada ou incaracterística (HI), a qual tem a capacidade de evoluir para qualquer tipo polar da hanseníase, permanecer ou curar-se espontaneamente; e a apresentação dimorfa (HD), a qual representa o espectro não polar da doença (Azulay R. Dermatologia 2017; Reibel et al., 2015).

Na classificação de Ridley e Jopling, descrita em 1962, a apresentação dimorfa se subdivide em 3: dimorfa-tuberculoide (DT), dimorfa-dimorfa (DD) e dimorfa-virchowiana (DV). Essas são instáveis e têm a capacidade de evoluir para um outro subgrupo ou para um dos pólos. As formas polares tuberculoide e virchowiana são classificadas como tuberculoide-tuberculoide (TT) e virchowiana-virchowiana (VV). Esta classificação não inclui a manifestação precoce, ou seja, a apresentação HI da doença (Azulay R. Dermatologia 2017; Reibel et al., 2015).

A Organização Mundial de Saúde (OMS) lançou uma classificação visando simplificar o diagnóstico e o tratamento dos pacientes se baseando no número de lesões, sendo paucibacilares (PB) aqueles com até 5 lesões de pele, e multibacilares (MB) aqueles com mais de 5 lesões de pele. Quando a baciloscopia é disponível, a sua positividade, independentemente do número de lesões, torna o caso MB (Azulay R. Dermatologia 2017; Reibel et al., 2015).

Em relação ao quadro clínico, são descritas as seguintes características, conforme a forma clínica: a HI, que se enquadra no grupo PB, característica da fase inicial da doença, cursa comumente com manchas hipocrômicas, associadas à hipoestesia térmica, de bordas bem ou mal delimitadas e sem local de preferência para o seu aparecimento, exceto em crianças, nas quais são mais encontradas na face e nos membros inferiores (Azulay R. Dermatologia 2017; Reibel et al., 2015). A Hanseníase TT, que se enquadra no grupo PB, apresenta-se como placas pequenas e bem delimitadas, circinadas ou anulares, assimétricas e, na maioria das vezes, única ou em pequeno número. Fator sempre presente é a hipoestesia ou anestesia e acomete um único nervo. O *sinal da raquete* ocorre quando de uma lesão cutânea parte um nervo espessado (Azulay R. Dermatologia 2017; Reibel et al., 2015). A HD, que se enquadra no grupo MB (DT, DD e DV) apresenta lesões infiltradas e suas colorações variam de eritematosas a ferruginosas. As lesões são mal delimitadas por fora e bem delimitadas por dentro (lesões em queijo suíço) e distribuídas assimetricamente, assim como o acometimento dos nervos. Vale ressaltar também que, devido à instabilidade imunológica, as reações hansênicas são mais comuns nesse grupo de indivíduos. Podem coexistir lesões características da HT e da HV, daí a denominação. (Azulay R. 2017; Reibel et al., 2015). A HV que se enquadra no grupo MB, apresenta lesões difusas, irregulares, mal delimitadas e infiltrativas, além de nodulares, distribuídas de forma simétrica e por todo o corpo; pode ocorrer fácies leonina, associada à madarose; na maior parte das vezes os lóbulos das orelhas encontram-se infiltrados; a anestesia ocorre mais tardiamente e de forma bilateral, em luva ou em bota, sendo bastante comum a polineurite simétrica (Azulay R. Dermatologia 2017; Reibel et al., 2015).

Pelo seu caráter espectral, a Hanseníase apresenta uma fisiopatologia complexa, existindo ainda lacunas no conhecimento e pontos controversos relacionados a este assunto, motivo que estimulou a realização desta revisão da literatura. O presente estudo busca esclarecer os conhecimentos científicos sobre a fisiopatologia da Hanseníase, correlacionada às suas formas clínicas, com o propósito de aprimorar a capacidade diagnóstica dos profissionais da saúde e por conseguinte influenciar na diminuição da transmissão da doença através do diagnóstico precoce, bem como na quebra de paradigmas psicossociais.

2. Metodologia

Foi realizada uma revisão narrativa de literatura (Grant & Booth, 2009), com busca bibliográfica nas bases de dados LILACS, PUBMED, SCIELO, MEDLINE e BVS, a partir da utilização do MESH (Medical Subject Headings) e DeCS (Descritores em Ciências da Saúde) para os seguintes descritores: Hanseníase; *Mycobacterium leprae*; Fisiopatologia; Reações Hansênicas. A pesquisa foi restrita aos estudos publicados no período de 2013 a 2021, nos idiomas inglês e português e operadores booleanos “AND” e “OR”, totalizando 62 artigos, a partir dos quais foram analisados seus resumos, sendo lidos na íntegra por três pesquisadores, quando compatíveis com a linha de busca, a qual foi definida à abordagem da fisiopatologia da Hanseníase relacionada às diferentes formas clínicas. Foram excluídos estudos que correlacionavam a doença a pacientes portadores de doenças imunossupressoras, bem como aqueles que abordavam a resposta imunológica de forma superficial, com o intuito de focar no seu tratamento. Ademais, foram utilizados livros textos para elucidar tópicos conceituais. Após análise criteriosa, foram referenciados 20 artigos para a presente revisão.

3. Resultados e Discussão

Este artigo integra estudos recentes sobre a fisiopatologia da Hanseníase (Quadro 1).

Quadro 1.

| Título do artigo | Autores | Ano de publicação | Resumo |
|--|--|-------------------|---|
| Correlation between nerve growth factor and tissue expression of IL-17 in leprosy | Aarão, et al | 2016 | A IL-17 estimula citocinas, como TNF-a e IL-6, bem como enzimas como a óxido nítrico-sintase induzida (iNOS), levando à resposta microbicida mediada por macrófagos e regula de forma negativa a produção de NGF R, gerando aumento na apoptose de células nervosas. |
| Association of a new FCN3 haplotype with high ficolin-3 levels in leprosy | Andrade, et al | 2017 | Expressões elevadas do gene FCN3 e polimorfismos nos genes FCN1 - 271DeIT, -399A, -542G, -1981A têm associação com maior suscetibilidade à hanseníase, enquanto pacientes com expressão adequada de FCN2 e níveis normais de ficolina-2 possuem efeito protetor contra a hanseníase. |
| Differential Expression of IFN- γ , IL-10, TLR1, and TLR2 and Their Potential Effects on Downgrading Leprosy Reaction and Erythema Nodosum Leprosum | Antunes, et al | 2019 | Desequilíbrios na expressão de TLR1 E TLR2 favorecem uma maior expressão de IL-10 e consequente sobrevivência bacilar, fato que desencadeia o eritema nodoso hanseníase, uma reação de hipersensibilidade tipo III. |
| What is New in the Pathogenesis and Management of Erythema Nodosum Leprosum | Bhat, R. M.; Vaidya, T. P | 2020 | O eritema nodoso hanseníase cursa com nódulos eritematosos dolorosos, principalmente na face e na superfície extensora dos membros, e pode cursar com sintomas sistêmicos e neurite. Seu diagnóstico é clínico e pode ser classificado em agudo, crônico e recorrente. Fatores de risco para seu desenvolvimento incluem altos índices bacilares e imunossupressão. |
| Immunohistochemical characterization of the M4 macrophage population in leprosy skin lesions | de Sousa, et al | 2018 | Os macrófagos com fenótipo M4 possuem baixa expressão do receptor scavenger CD163 e consequente queda no poder de fagocitose, favorecendo a proliferação dos bacilos dentro dos fagócitos, fato comprovado através da análise de marcadores da resposta dos macrófagos M4 (CD68, S100A8 e MMP7), presentes em grandes quantidades no polo virchowiano em relação ao polo tuberculoide da doença. |
| Th9 cytokines response and its possible implications in the immunopathogenesis of leprosy | de Sousa, et al | 2017 | A resposta Th9 estimula liberação de IL-9 aumentando a atividade microbicida contra o bacilo frente à produção de IFN- γ , IL-6 e IL-12, gerando ambiente pró-inflamatório, visto na hanseníase tuberculoide. Já na hanseníase virchowiana, a resposta Th9 impede a liberação de IL-4, IFN- γ e TNF- α , estimula a liberação de IL-10 e reprime a resposta macrofágica. |
| IL-37 and leprosy: A novel cytokine involved in the host response to Mycobacterium leprae infection | de Sousa, et al | 2018 | Estudos anteriores já haviam descrito a participação de diversas citocinas na fisiopatologia da hanseníase, como: Th1, Th2, Th17, Treg, Th9, Th22. Entretanto foi avaliado um papel importante da IL-37 em queratinócitos, células endoteliais, macrófagos e linfócitos, através de técnicas imuno-histoquímicas. Tal conclusão foi averiguada na oncogenes da hanseníase expressa nas células dérmicas, como epidérmicas. |
| Leprosy As a Complex Infection: Breakdown of the Th1 and Th2 Immune Paradigm in the Immunopathogenesis of the Disease | de Sousa, et al | 2017 | A resposta Th17 produz IL-17, aumentando a resposta pró-inflamatória e consequente desmielinização e lesões neurais mais graves. Em contrapartida, os linfócitos Th22 estimulam a secreção de fatores de crescimento de fibroblastos (FGF), IL-22, TNF- α , IL-13 e IL-26, gerando maturação do fagolisossoma, auxiliando na destruição do bacilo e estimulando resposta reparadora. |
| Expression of FoxP3 in different forms of leprosy and reactions / Expressão de FoxP3 em diferentes formas de hanseníase e reações hanseníase | Lima, C. P.; Costa, E. M.; Sampaio, L. F | 2019 | As células Treg apresentam o FoxP3 como seu principal marcador. Foi utilizado um método imunoenzimático em plasma não estimulado e em sangue periférico, para quantificar o marcador FoxP3a e comprovar a importância do Treg nas diferentes formas do espectro hanseníase. Foi observado elevação de FoxP3 em pacientes multibacilares, reações do tipo 1, e reações do tipo 2. As células Treg são destacadas como reguladoras do processo inflamatório agudo, prevenindo a formação de lesões graves e incapacitantes. |

| | | | |
|---|---|------|---|
| Subversion of Schwann Cell Glucose Metabolism by <i>Mycobacterium leprae</i> | Medeiros, et al | 2016 | A infecção das células de Schwann pelo <i>Mycobacterium leprae</i> gera incapacidade física e deformidades irreversíveis, tendo em vista que estas células realizam a mielinização e controle do metabolismo energético axonal. Neste estudo foi observado que as células contaminadas não realizam sua função de origem, devido ao excesso da captação de glicose, de não eliminação de metabólitos e desligamento mitocondrial em nervos neurais, promovendo um sucesso na contaminação do <i>M. leprae</i> , e no desenvolvimento da hanseníase. |
| Leprosy type 1 reaction (formerly reversal reaction) | Naafs, B. & van Hees, C. L. | 2016 | A reação tipo 1 é um evento danoso, o qual produz reatividade de células T bactericidas e provoca aumento da lesão hanseniana nos tecidos. Todavia, boa parte dos pacientes acometidos por tal reação apresentam recuperação do quadro, contudo apresentam danos nos tecidos acometidos. |
| T regulatory cells (TREG)(TCD4+CD25+FOXP3+) distribution in the different clinical forms of leprosy and reactional states | Parente, et al | 2015 | A característica histológica da hanseníase é marcada por múltiplas lesões cutâneas granulomatosas, as quais também são refletidas nas respostas imunes dos pacientes com a doença. Os linfócitos Treg possuem os fenótipos CD4+, CD25+ e FoxP3+, que atuam como imunossuppressores, contribuindo para a evolução da hanseníase virchowiana. Já as células Treg naturais (células CD25+ e FoxP3+) inibem células autorreativas. Assim sendo, as Treg podem alterar a resposta Th1 e Th2, corroborando seu importante papel na evolução da doença, principalmente quando abordamos reações hansenianas do tipo 1. |
| Update on the epidemiology, diagnosis, and treatment of leprosy | Reibel, F.; Cambau, E. & Aubry, A. | 2015 | A hanseníase se trata de uma infecção crônica a qual compromete pele e nervos periféricos. Apresenta amplo espectro da doença, o qual é ligado diretamente à resposta imunológica, carga do bacilo e tempo de diagnóstico do hospedeiro. |
| Reciprocity between Regulatory T Cells and Th17 Cells: Relevance to Polarized Immunity in Leprosy | Sadhu, et al | 2016 | Pacientes portadores de hanseníase tuberculóide demonstram resposta imune importante Th1, apresentando lesões mais localizadas e de baixa carga bacilar, outrora pacientes portadores de hanseníase virchowiana apresentam uma imunidade deficitária de Th1, com alta carga bacilar, gerando lesões disseminadas e progressivas. Também foi observado um importante papel supressor das células Treg, através da comparação dos polos evolutivos da hanseníase. |
| Mechanisms of nerve injury in leprosy | Scollard, D.; Truman, R. & Ebenezer, G. | 2015 | A hanseníase apresenta acometimento nervoso em todos pacientes, sendo que a inflamação perineural é clássica em sua histopatologia, tal qual pode indicar via de acesso vascular pelo <i>Mycobacterium leprae</i> nos nervos periféricos. Após a invasão neural, o agente acessa as células de Schwann, gerando diversas consequências. Ocorre atrofia axonal e posteriormente as células nervosas afetadas sofrem desmielinização segmentar. |
| Angiogenesis and lymphangiogenesis in the spectrum of leprosy and its reactional forms | Soares, et al | 2013 | Reações hansenianas promovem um agravo agudo de lesões cutâneo-neurais. É possível observar uma exacerbação de IFN- γ , IL-2 e TNF- α , corroborando uma resposta do tipo Th1. Ademais, ocorre angiogênese em todo o espectro das formas reacionais, promovendo um aumento da lesão pré-existente, a qual sofre retrocesso com a resolução e involução do quadro. |
| Clinical aspects of leprosy | Talhari, C.; Talhari, S. & Penna, G. O. | 2015 | A hanseníase acomete principalmente o sistema nervoso periférico, derme, epiderme e outros tecidos, como o sistema retículo endotelial, ossos e articulações, membranas mucosas, olhos, testículos, músculos e suprarenais. Sua apresentação clínica apresenta amplo espectro, podendo apresentar desde poucas lesões até lesões disseminadas. Inicialmente, elas se apresentam como máculas hipopigmentadas, a qual recebe a denominação de hanseníase indeterminada. De acordo com a resposta do hospedeiro, a doença tende a progredir para um polo da doença, tuberculóide, dimorfo ou virchowiano. |

Fonte: Autores (2022).

Grande parte dos indivíduos, após a exposição ao *M. leprae*, é resistente à infecção. Nos indivíduos suscetíveis, ocorrerá a ativação da resposta imune do hospedeiro, sendo este fator crucial na determinação do grau de patogenicidade do agente, uma

vez que a infecção pode evoluir para um amplo espectro de manifestações, desde o polo benigno (HT) até o polo maligno (HV). Quando há uma resposta linfócito-macrofágica suficientemente forte, estabelece-se uma infecção subclínica que evoluirá para a erradicação dos bacilos e para a cura. Em contrapartida, caso a resposta imune seja deficitária, surge a forma HI, a qual pode permanecer por meses ou anos, até que evolua para a cura ou para uma das formas clínicas da doença, como segue: HT, HD ou HV (Azulay R., 2017; Reibel et al., 2015; Sadhu et al., 2016; Andrade et al., 2017).

Pacientes com HT apresentam uma forte imunidade mediada por células do tipo T helper 1 (Th1), com lesões localizadas e baixa carga bacilar. Em contrapartida, pacientes com HV apresentam uma deficiência das células Th1 (resposta celular deficiente), com alta carga bacilar, levando a lesões disseminadas e progressivas. Os pacientes com HD apresentam variados graus de respostas imunológicas, conforme a maior proximidade ao polo tuberculoide ou ao virchowiano (Sadhu et al., 2016; Andrade et al. 2017).

Evidências sugerem que a suscetibilidade à hanseníase e às variadas manifestações clínicas são influenciadas por fatores genéticos do hospedeiro (Andrade et al., 2017). Um exemplo disso são as ficolinas (Ficolin-1 ou M-Ficolin, Ficolin-2 ou L-Ficolin e Ficolin-3 ou H-ficolin), que são moléculas solúveis do sistema imunológico inato, as quais reconhecem padrões moleculares associados a patógenos (PAMPs). Estudos sugerem que os haplótipos do gene FCN2 são associados a níveis normais de ficolina-2, possuindo um efeito protetor contra a hanseníase, e que os polimorfismos do gene FCN1 -271DelT, -399A, -542G, -1981A são associados à suscetibilidade à doença (Andrade et al., 2017).

A resposta imune após o contato com o bacilo inclui a inata e a adaptativa.

3.1 Resposta imune inata

A imunidade inata corresponde à resposta inicial, na qual os receptores *toll-like* (TLR) estão presentes, principalmente TLR 1, 2 e 4, identificando o agente por meio das células dendríticas e dos macrófagos, as principais células fagocíticas, e responsáveis pela liberação de interleucinas (IL), principalmente a IL-12, a qual é responsável pela resposta Th1 do hospedeiro (Azulay R. Dermatologia, 2017; Reibel et al., 2015). O processo de fagocitose do *M. leprae* pode acontecer diretamente por macrófagos ou mediante a apresentação pelas células dendríticas, queratinócitos, células de Schwann e células endoteliais aos linfócitos T. A presença de bacilos resultará na produção de IL-1, fator de necrose tumoral-alfa (TNF- α) e IL-12, que agirão sobre linfócitos T CD4+, aumentando assim a produção de interferon-gama (IFN- γ), grande estimulador de macrófagos (Azulay R., 2017; Reibel et al., 2015).

É comprovada a importância da resposta macrofágica na evolução da hanseníase, principalmente dos macrófagos M1, os quais são estimulados por IL-6 e TNF- α , levando o paciente ao polo tuberculoide da doença. Em contrapartida, estudos recentes apontam o envolvimento dos macrófagos M4 no polo virchowiano, tendo em vista que essa classe pode ter a fagocitose suprimida, devido à baixa expressão de CD163, um receptor scavenger, que reconhece os complexos hemoglobina/haptoglobina, favorecendo a proliferação dos bacilos dentro dos fagócitos, fato comprovado através da análise de marcadores da resposta dos macrófagos M4 (CD68, S100A8 e MMP7), os quais foram observados em grandes quantidades no polo virchowiano em comparação ao polo tuberculoide da doença (de Sousa et al., 2018).

É válido ressaltar que além da importante atuação de macrófagos na resposta imune inata, há também outros componentes exercendo função coadjuvante: neutrófilos, mastócitos, sistema complemento e células natural killer (NK). Além disso, os receptores de reconhecimento padrão (PRRs) estão expressos nas células do sistema imune e diferenciam o próprio do não-próprio, produzindo resposta contra o *M. leprae*, pelo reconhecimento dos receptores TLR1, TLR2 e TLR6 estimulando a liberação de citocinas TNF e IL-12 (Azulay R., 2017; Reibel et al., 2015).

Nas células de Schwann, a proliferação pode causar incapacidades físicas e deformidades irreversíveis, pois essas células são indispensáveis na mielinização e na exportação de metabólitos, como lactato e piruvato, que promovem a manutenção

do metabolismo energético axonal. Atualmente, os estudos trazem o desenvolvimento da neuropatia na hanseníase dividido em duas fases, iniciando com a infecção nas células, em conjunto com mecanismos de lesão intrínseca e, posteriormente, eventos tardios representados pela resposta imune, gerando dano axonal e fibrose (Medeiros et al., 2016).

A partir da resposta imune do hospedeiro, ocorrerão diferenças na ativação dos linfócitos T, determinando também o polo da doença, ou seja, pacientes com predomínio de resposta Th1, diante da liberação de IL-2, IFN- γ , TNF- α e IL-12, evoluirão para o polo tuberculóide (PB). Diante da fraca ativação da resposta Th1 e predomínio da resposta Th2, a qual cursa com liberação IL-4, IL-6 e IL-10, ocorrerá menor ativação de macrófagos e maior estimulação de linfócitos B e mastócitos, com evolução do paciente para o polo virchowiano (MB) (Azulay R. Dermatologia, 2017 & Reibel et al., 2015).

3.2 Resposta imune adaptativa

3.2.1 Resposta imune celular

Tendo em vista que se trata de uma doença de amplo espectro, a hanseníase apresenta um modelo de estudo complexo para a relação patógeno-hospedeiro. Estudos anteriores já descreveram as diversas citocinas que participam da sua resposta patológica, como: Th1, Th2, Th17, T reguladores (Treg), Th9 e Th22. No entanto, algumas citocinas começaram a ser descritas mais recentemente, como a IL-37 (de Sousa et al., 2018). Seu nível está elevado em portadores da HT, nos queratinócitos, nos endoteliócitos e nos linfócitos. No entanto, na HV, tal aumento ocorre nos macrófagos apenas. Tais evidências convergem para a participação ativa da IL-37 na resposta imunológica da hanseníase, devido a sua presença em células epidérmicas e dérmicas (de Sousa et al., 2018).

A IL-37 é um componente da família IL-1, pertencente à subfamília IL-18, que contém diversas isoformas (IL-37a, IL-37b, IL-37d, IL-37e) e é originada através dos macrófagos, células NK, neutrófilos, células dendríticas e células Th. No que se refere ao desenvolvimento dessa IL, é importante destacar que sua formação está diretamente relacionada ao fator de crescimento transformador beta (TGF- β), bem como à ativação de SMAD3 (de Sousa et al., 2018).

É sabido que a IL-37 apresenta um grande fator imunossupressor das citocinas inatas e pró-inflamatórias, além de contribuir para a geração de citocinas anti-inflamatórias como IL-10, IL-13 e TGF- β (de Sousa et al., 2018).

Novos estudos auxiliaram e ampliaram as bases fisiopatológicas na resposta imune dos linfócitos T, de suas subpopulações (Th1, Th2, Th9, Th17, Th22 e Treg) e também dos macrófagos (M1 e M2), na patogenia da doença. Nesse cenário, os estudos relacionados aos subtipos celulares têm colaborado para a análise de novos marcadores constituintes do grupo das IL, de IL-1, IL-10 e IL-17 (Aarão et al., 2016; Parente et al., 2015)

Assim, as novas pesquisas relacionadas a IL-37 têm como objetivo esclarecer o seu papel nas lesões hanseníase, sendo que os resultados podem promover novas percepções sobre a resposta imune presente nas lesões (de Sousa et al., 2018).

Outros estudos destacam a importância da IL-17, a qual está presente na HT, desencadeando uma resposta associada diretamente a outras citocinas, como TNF- α e IL-6, e também outras enzimas que estimulam e induzem intermediários reativos de oxigênio, como o óxido nítrico-sintase induzida (iNOS), originando uma resposta microbicida, mediada por macrófagos na forma resistente da doença (Aarão et al., 2016).

Além do seu papel na HT, a IL-17 se mostra presente na forma dimorfa, devido à instabilidade da resposta imunológica. Assim, as variações são consequência da diferença do infiltrado entre os grupos celulares e da ocorrência de mediadores inflamatórios que interferem na monitorização da carga bacilar. Foi encontrado um menor índice de células com IL-17 nas formas indeterminada e virchowiana, indicando sua baixa participação nessas formas clínicas (Aarão et al., 2016).

Também é descrita a participação do fator de crescimento nervoso (NGF) e de seu receptor (NGF R), sendo observada sua expressão na HV, a qual deve ocorrer devido às mudanças teciduais provocadas pela imunidade do hospedeiro. Assim, ocorre um comprometimento neural nas células de Schwann e no tronco nervoso levando ao desenvolvimento de uma neuropatia

periférica nessa forma clínica. A defesa do hospedeiro, com o intuito de reduzir o dano neural, promove um aumento de NGF e NGF R para gerar uma remodelação e regeneração tecidual (Aarão et al., 2016).

Na HT, o NGF e NGF R podem auxiliar a reduzir os mediadores que intensificam a resposta inflamatória, decorrente do fato de que, mesmo que o bacilo seja eliminado, o indivíduo pode apresentar maior infiltração de macrófago e gerar lesões irreversíveis (Aarão et al., 2016).

Na forma dimorfa, o processo infeccioso pode resultar em desmielinização/remielinização crônica, gerando uma calcificação e perda permanente da função nervosa. Tal lesão, quando associada a uma expressão deficitária de NGF e NGF R, pode ser potencializada (Aarão et al., 2016).

Uma menor produção de NGF é apresentada na forma indeterminada e pode estar relacionada ao estágio inicial da doença, a qual ocorre em pacientes com resposta indefinida ao bacilo. Os bacilos se apresentam em pequena quantidade nessa apresentação clínica e muitas vezes poucos sintomas ocorrem, como a alteração da sensibilidade térmica, sem gerar danos aos troncos nervosos (Aarão et al., 2016).

Através do estudo, foi possível averiguar uma relação negativa entre NGF e IL-17 e entre NGFR e IL-17, ocorrendo devido a uma produção diminuída de mediadores inflamatórios na forma suscetível da doença, resultando de mecanismos imunológicos que geram uma resposta supressora. Assim, um aumento de NGF fisiológico, regula a produção de IL-17, com o intuito de reduzir a destruição tecidual (Aarão et al., 2016).

Pudemos averiguar em outros estudos que o aumento da produção de IL-17 é expressado diretamente em uma potencialização danosa ao tecido nervoso, induzindo a uma resposta apoptótica e regeneração dos nervosa na pele e células endoteliais, gerando uma migração de fibroblastos e levando ao processo de cicatrização. Ademais, os apontamentos da forma tuberculóide mostram que a IL-17 estimula negativamente a produção de NGF R, explicando a menor resposta do NGF na forma resistente da doença. Observa-se que a menor produção de NGF R media a morte de células nervosas, a qual é importante para a promoção de uma resposta plástica e remodelação tecidual (Aarão et al., 2016).

Conclui-se que a IL-17 pode gerar uma lesão nervosa, aumentando a resposta inflamatória e controlando negativamente a ação do NGF e NGF R nas formas polares da doença (Aarão et al., 2016).

O estudo publicado na revista *Frontiers in Immunology*, no ano de 2017, explica a importância da resposta de linfócitos Th9, Th17, Th22 e Treg na diferenciação dos polos tuberculóide e virchowiano (de Sousa et al., 2017a).

Os linfócitos Th9 surgem da diferenciação dos linfócitos Th0, diante da atuação da IL-4 e TGF-B sobre as células CD4+ "naive", envolvendo os fatores de transcrição STAT6, IRF-4 e PU.1. Nas formas polares da doença, ocorre produção de IL-9 e IL-10, sendo que na HT, a IL-9 auxilia na atividade microbicida através da estimulação da produção de IFN- γ , IL-6 e IL-12, bem como a diminuição de IL-10, gerando efeito pró-inflamatório. Na HV, a resposta Th9 inibe a liberação de IL-4, bem como IFN- γ e TNF- α , junto à atuação imunossupressora da IL-10 ao inibir a resposta dos macrófaga através do aumento de TGF- β (de Sousa et al., 2017a; de Sousa et al., 2017b).

A resposta Th17 leva à produção de citocinas pró-inflamatórias, como a IL17, diante da ativação do fator de transcrição ROR γ , o qual possui marcadores de superfície CD161, IL-23R, CCR6 e CCR4, levando à produção de TNF- α , IL-6 e iNOS, auxiliando na destruição dos bacilos. Isto ocorre na forma resistente da doença, onde, a IL-17, através do aumento da resposta pró-inflamatória, gera a desmielinização e ocasiona lesões neurais mais graves (de Sousa et al., 2017a).

O papel dos linfócitos Th22 é estimular a secreção de isoformas da família dos fatores de crescimento de fibroblastos (FGF), IL-22, TNF- α , IL-13 e IL-26. A IL-22 estimula a maturação do fagolisossoma e induz à produção de STAT3 (Signal Transducer and Activator of Transcription 3) e de iNOS, auxiliando na destruição do bacilo, estimulando o processo cicatricial e o desenvolvimento da resposta reparadora (de Sousa et al., 2017a).

Os linfócitos Treg possuem fenótipo CD4+, CD25+ e FoxP3+, os quais atuam na resposta imunossupressora por meio da liberação de TGF- β e IL-10, contribuindo para o desenvolvimento da HV (de Sousa et al., 2017a; Parente et al., 2015). As Tregs naturais (células CD25+ e FoxP3+) suprimem a função das células T autorreativas em diferentes doenças cutâneas. Além disso, controlam a resposta imune exacerbada contra antígenos microbianos, que apresentam infecções persistentes (de Sousa et al., 2017a; Parente et al., 2015). No que tange à hanseníase, não há um consenso em relação às Tregs, sugerindo-se que as mesmas possam causar alteração na resposta Th1 e Th2, interferindo na resposta imune contra a infecção (Parente et al. 2015). O desenvolvimento e a manutenção dessas células dependem do TGF- β e da IL-2, sugerindo que a IL-2 mantém a resposta Treg equilibrada ao permitir que a mesma suprima as células-alvo e ao mesmo tempo permitindo que as célula-alvo escapem da supressão de Tregs (de Sousa et al., 2017a; Parente et al. 2015; Lima et al., 2019).

3.2.2 Resposta imune humoral

A imunidade humoral possui papel pouco efetivo na hanseníase, dado o caráter intracelular do bacilo, entretanto, as referências citam o anticorpo anti-glicolípido fenólico 1 (PGL1), o qual estará em níveis elevados nos indivíduos MB e em níveis baixos ou ausentes nos PB. Estão envolvidos também os anticorpos antilipídicos (VDRL), bem como o fator reumatoide, a antiestreptolisina O, os anticorpos antitreoglobulina, as anticélulas germinativas, os anticorpos antinucleares (FAN, células LE), algumas quimiocinas e outros, os quais podem ser detectados no sangue dos pacientes (Azulay R. Dermatologia, 2017; Reibel et al., 2015).

A elevação dos níveis séricos de CCL3 (MIP-1 α), segundo alguns estudos, reflete no recrutamento e ativação de macrófagos e linfócitos T e B, além de demonstrar estar relacionada, mesmo na forma MB ou PB, na formação de granulomas; tal qual o aumento de CCL11 (eotaxina), promove a ativação de linfócitos Th2 e mastócitos através dos eosinófilos, principalmente em pacientes MB. A proporção de linfócitos T CD4+ que expressam o receptor CCR4, encontrado em linfócitos T virgens ou Th2, é menor em pacientes com HT em relação aos que apresentam a forma virchowiana ou controles saudáveis, sendo assim, sustentando o perfil predominantemente Th1 expresso nesses pacientes (de Souza, 2014, pp. 105-118).

Em relação as demais quimiocinas, a migração de leucócitos, principalmente macrófagos, parte da CCL-2 (MCP-1), que também auxilia nas de respostas do tipo Th2 através do aumento da secreção de IL-4, na qual apresenta níveis séricos elevados na HV. O próprio agente da hanseníase, *M. leprae*, pode, em indivíduos saudáveis, induzir a síntese de CCL2 através dos monócitos, sendo assim, facilitando sua persistência (de Souza, 2014, pp. 105-118).

3.3 Reações hansênicas

3.3.1 Reação hansênica tipo 1

As reações hansênicas representam a piora repentina das lesões cutâneo-neurais, podendo ser destrutivas, sendo possível sua ocorrência em diferentes momentos da evolução da doença. As reações do tipo 1 (T1R) ocorrem em pacientes em que a imunidade celular específica contra o *M. leprae* está presente, mesmo que discreta, sendo chamada também de reação reversa (RR) (Soares et al., 2013).

Essas reações são relevantes na progressão da doença, e até os dias atuais, não existe terapia profilática específica para diminuir a incidência desses eventos. Normalmente, quando ocorrem essas reações, é comum uma piora no quadro das lesões neurológicas, podendo gerar complicações funcionais permanentes (Soares et al., 2013).

Histologicamente, as lesões da T1R apresentam perfil de uma reação de hipersensibilidade do tipo retardado. Na lesão primordial, é visto um discreto edema extracelular, com propagação de fibroblastos e diminuto aumento de linfócitos no granuloma hansênico, o qual é formado de células epitelióides devido ao fluxo de linfócitos do subtipo CD4, da classe Th1. Ao utilizar-se de testes para detecção de RNAm, observa-se um aumento de IFN- γ , IL-2 e TNF- α , confirmando uma resposta do

tipo Th1. Além disso, essa causa angiogênese, promovendo uma extensão das lesões pré-existentes (Soares et al., 2013; Naafs & van Hees, 2016).

Possivelmente, por apresentar uma mudança de resposta, a imunidade humoral em uma T1R apresenta-se menos intensa, mesmo que ocorra presença de células B. Todavia, pode ocorrer outra mudança de resposta, devido a exacerbação do RNAm para IL-4 em certas lesões, representando uma atividade Th2. Ao desenvolver de uma reação e quando ela cessa, o número de CD8+ (supressoras/citotóxicas) apresenta-se aumentado (Naafs & van Hees, 2016).

A T1R é um episódio maléfico, o qual gera reatividade de células T bactericidas e é danoso ao tecido; entretanto, é sabido que muitos pacientes que desenvolvem tal reação apresentam recuperação do quadro, a qual é seguida pela regressão da neovascularização, promovida ao decorrer do evento reacional, apesar de apresentarem danos no tecido pré-existente. Isso indica que esse subconjunto de células T atua indispensavelmente em equilibrar as células Th1/Th17 na sua forma aumentada ou diminuída (Soares et al., 2013; Naafs & van Hees, 2016).

Até os dias atuais, não é sabido quais antígenos ou determinantes antigênicos são desencadeadores da T1R, assim como, não é elucidado qual a organização das citocinas e quimiocinas presentes nessa reação, mesmo que algumas já sejam identificadas (Naafs & van Hees, 2016).

Ao decorrer de uma T1R, linfócitos de sangue periférico apresentam uma exacerbação da resposta imunológica aos antígenos do *M. leprae*. Da mesma forma em que a reação se apresenta mais branda, a resposta imune também se torna mais suave. Outro fator que dificulta o reconhecimento dos componentes dessa reação é a heterogeneidade presente entre pacientes e também presente entre a evolução da T1R (Naafs & van Hees, 2016).

Em pacientes PB, principalmente nos que apresentam essa reação, acontecimentos autoimunes foram implicados na patologia reacional (Naafs & van Hees, 2016).

3.3.2 Reações hansênicas tipo 2

A reação hansênica tipo 2 ou eritema nodoso hansênico (ENH), é causada pela deposição de imunocomplexos nas articulações, pele, endotélio e outras estruturas do corpo. É possível notar uma infiltração de neutrófilos e ativação da cascata do complemento, gerando uma resposta inflamatória intensa, se caracterizando como uma reação de hipersensibilidade tipo III. É comum em pacientes com HV ou HD próximos do polo virchowiano (DV). Alguns estudos trazem o ENH como uma resposta dependente de células T, onde foram evidenciados aumento de linfócitos T CD4+ e redução de linfócitos T CD8+ (Antunes et al., 2019; Bhat & Vaidya, 2019).

Podemos destacar como fator de risco o índice bacilar alto, e como precipitante a gravidez e a lactação, havendo poucas evidências relacionando estresse psicológico, puberdade, infecção intercorrente, vacinação e infecção pelo HIV (Bhat & Vaidya, 2019).

A principal apresentação clínica dessa reação são nódulos eritematosos na pele, dolorosos, comuns na face e na superfície extensora dos membros. Excepcionalmente, pode se apresentar com pústulas, bolhas e úlceras. Pode cursar com sintomas sistêmicos, como febre, mal-estar, artralgia, miosite, envolvimento visceral, como glomerulonefrite, neurite e alterações laboratoriais, como neutrofilia e proteína C reativa elevada (Antunes et al., 2019; Bhat & Vaidya, 2019).

Pode ser classificado como agudo, representando um único episódio, com duração inferior a 24 semanas; crônico, sendo 24 semanas ou mais, em que o paciente precisa de um tratamento contínuo, ou qualquer período sem tratamento de 27 dias ou menos; e recorrente, descrito por episódios repetidos de ENH, que ocorrem após 28 dias da interrupção do tratamento. O diagnóstico é clínico (Bhat & Vaidya, 2019).

4. Conclusões

A hanseníase apresenta comportamento espectral em que a evolução clínica da doença e as alterações histopatológicas são variáveis, na dependência da resposta imune do hospedeiro.

Considerava-se que a resposta imune do hospedeiro se baseava em linfócitos T helper (Th1 e Th2), mas como abordado em nosso estudo, ela é mais complexa e dependente de aspectos genéticos.

Na resposta imune inata, após a ativação das células dendríticas e macrófagos, a liberação da IL-12 ativa a resposta Th1 do hospedeiro. Além disso, a presença do bacilo induz à produção de IL-1 e, TNF- α , estimulando a resposta macrofágica, por meio do aumento de produção de IFN- γ pelos linfócitos T CD4⁺. A relevância dos macrófagos é comprovada, com destaque para os M1, que ao serem estimulados pela IL-6 e TNF- α , levam para o polo tuberculoide da doença e para os M4, que parecem estar associados ao polo virchowiano.

O polo da doença dependerá da resposta imunológica do hospedeiro, ou seja, se houver predomínio de Th1, com liberação de IL-2, IFN- γ , TNF- α e IL-12, haverá evolução para PB, enquanto no predomínio de Th2, com a liberação de IL-4, IL-6 e IL-10, a evolução é para MB.

Estudos atuais apontam descobertas importantes envolvendo citocinas dos padrões Th1, Th2, Th17, Treg, Th9 e Th22, além da IL-37. A última tem ganhado destaque; esta apresenta fator supressor de citocinas inatas e pró inflamatórias, contribuindo na geração de citocinas anti-inflamatórias, como IL-10, IL-13 e TGF- β .

No que tange a IL-17, originada da resposta Th17, presente na HT, sua grande importância está na resposta associada às citocinas TNF- α e IL-6 e enzimas como iNOS, gerando uma resposta microbicida contra os bacilos. Porém, quando presente na forma dimorfa, devido sua instabilidade influenciada pelo NGF, seu receptor (NGF-R), fator de transcrição ROR γ e seus marcadores CD161, IL-23R, CCR6 e CCR4 podem gerar comprometimento das células de Schwann, com comprometimento irreversível ao sistema neural, devido ao processo de desmielinização/remielinização crônica.

Os linfócitos Th9, subprodutos dos linfócitos Th0, levam à produção de IL-9 e IL-10, estimulando a produção de IFN- γ , IL-6 e IL-12 na HT, produzindo importante atividade microbicida, diminuição de IL-10 e, conseqüentemente, efeito pró-inflamatório. Já na HV, a resposta Th9 inibe a liberação de IL-4, IFN- γ e TNF- β que, somado à atividade imunossupressora de IL-10, inibe a atuação dos macrófagos, levando ao aumento de TGF- β .

A resposta Th22 secreta principalmente IL-22, importante na maturação do fagolisossomo, produção de STAT3 e de iNOS, complementando a destruição bacilar, processo cicatricial e resposta reparadora.

Os linfócitos Treg atuam de forma imunossupressora por meio da liberação de TGF- β e IL-10, contribuindo para a HV. Além disso, é sugerido que os Treg naturais alteram a resposta Th1 e Th2, atuando contra a resposta imune do hospedeiro, porém, quando boas quantidades de IL-2 estão presentes, a resposta reguladora se torna equilibrada.

As reações hansênicas tipo I ocorrem de forma repentina e em qualquer momento da evolução da doença, nos pacientes com HD, sendo representada por uma reação de hipersensibilidade do tipo retardada, com aumento de linfócitos no granuloma hansênico, o qual é formado por células epitelioides, devido à resposta Th1, secundária ao influxo de linfócitos TCD4, com aumento de IFN- γ , IL-2 e TNF- α .

Já as reações hansênicas tipo II (ENH), ocorrem mais comumente em pacientes portadores de HV, e é causada por acúmulo de imucomplexos, principalmente em articulações, pele e endotélio, levando a nódulos eritematosos na pele, onde nota-se infiltrado de neutrófilos e ativação da cascata do complemento, devido à reação de hipersensibilidade tipo III. Autores apontam que a resposta é dependente de linfócitos TCD4⁺ associado à redução de linfócitos TCD8⁺.

A complexidade da resposta imune do hospedeiro frente ao *Mycobacterium leprae* reforça a necessidade da realização de novos estudos para uma melhor compreensão da fisiopatologia da hanseníase.

Referências

- Aarão, T. L., de Sousa, J. R., Botelho, B. S., Fuzii, H. T. & Quaresma, J. A. (2016). Correlation between nerve growth factor and tissue expression of IL-17 in leprosy. *Microb Pathog.*, 90, 64-68. 10.1016/j.micpath.2015.11.019.
- Abreu, M. (2021). Hanseníase: cenário atual e perspectivas. *Jornal Dermatológico - SBD-RESP*. Ano 37, nº 213. p. 9-15.
- Andrade, F. A., Beltrame, M. H., Bini, V. B., Gonçalves, L. B., Boldt, A. B. & de Messias-Reason, I. J. (2017). Association of a new FCN3 haplotype with high ficolin-3 levels in leprosy. *PLoS Negl Trop Dis.*, 11 (2), e0005409. 10.1371/journal.pntd.0005409.
- Antunes, D. E., Goulart, I. M. B., Lima, M. I. S., Alves, P. T., Tavares, P. C. B. & Goulart, L. R. (2019). Differential expression of IFN- γ , IL-10, TLR1, and TLR2 and their potential effects on downgrading leprosy reaction and erythema nodosum leprosum. *J Immunol Res.*, 7 (2019), 3405103. 10.1155/2019/3405103
- Abulafia, A.L., Avelleira, C. J., Azulay, D. R., Azulay, R.D. (2017). Micobacterioses. In: Azulay R. *Dermatologia*. 7. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogam, 2017. p. 426-455.
- Bhat, R. M., Vaidya, T. P. (2020). What is new in the pathogenesis and management of erythema nodosum leprosum. *Indian Dermatol Online J.*, 11 (4), 482-492.
- de Sousa, J. R., Lucena Neto, F. D., Sotto, M. N. & Quaresma, J. A. S. (2018a). Immunohistochemical characterization of the M4 macrophage population in leprosy skin lesions. *BMC Infect Dis.*, 18 (1), 576. 10.1186/s12879-018-3478-x.
- de Sousa, J. R., Pagliari, C., de Almeida, D. S. M., Barros, L. F. L., Carneiro, F. R. O., Dias, Jr L. B., et al (2017b). Th9 cytokines response and its possible implications in the immunopathogenesis of leprosy. *J Clin Pathol.*, 70 (6), 521-527. 10.1136/jclinpath-2016-204110.
- de Sousa, J., Prudente, R., Dias Junior, L., Oliveira Carneiro, F., Sotto, M. & Simões Quaresma, J. (2018b). IL-37 and leprosy: a novel cytokine involved in the host response to Mycobacterium leprae infection. *Cytokine*, 106, 89-94. 10.1016/j.cyto.2017.10.016.
- de Sousa, J., Sotto, M. & Simões Quaresma, J. (2017a). Leprosy as a complex infection: breakdown of the Th1 and Th2 immune paradigm in the immunopathogenesis of the disease. *Front Immunol*, 8, 1635. 10.3389/fimmu.2017.01635.
- de Souza, V. (2014). Imunologia da Hanseníase. In E. Alves, T. Ferreira & I. Nery (Orgs.). *Hanseníase: avanços e desafios*. Brasília, DF: Núcleo de Estudos em Educação e Promoção da Saúde – NESPROM/UnB. p. 105-118.
- Grant, M. J., Booth, A. (2009). A typology of reviews: an analysis of 14 review types and associated methodologies. *Health Information and Libraries Journal.*, 26, pp91-108. 10.1111/j.1471-1842.2009.00848.x
- Lima, C. P., Costa, E. M., Sampaio, L. F. (2019). Expression of FoxP3 in different forms of leprosy and reactions. *J Bras Patol Med Lab.*, 55 (4), 434-441. doi.org/10.5935/1676-244.20190040.
- Medeiros, R. C., Girardi, K. D., Cardoso, F. K., Mietto, B. S., Pinto, T. G. & Gomez, L. S. (2016), et al. Subversion of Schwann cell glucose metabolism by Mycobacterium leprae. *J Biol Chem.*, 291 (41), 21375-21387. 10.1074/jbc.M116.725283.
- Naafs, B. & van Hees, C. L. (2016). Leprosy type 1 reaction (formerly reversal reaction). *Clin Dermatol.*, 34 (1), 37-50. 10.1016/j.clindermatol.2015.10.006.
- Organização Mundial da Saúde (2021). Estratégia global de hanseníase 2021–2030 – “Rumo à zero hanseníase”. <https://www.who.int/pt/publications/i/item/9789290228509>.
- Parente, J. N., Talhari, C., Schettini, A. P. & Massone, C. (2015). T regulatory cells (TREG)(TCD4+CD25+FOXP3+) distribution in the different clinical forms of leprosy and reactional states. *An Bras Dermatol.*, 90 (1), 41-47. 10.1590/abd1806-4841.20153311.
- Reibel, F., Cambau, E. & Aubry, A. (2015). Update on the epidemiology, diagnosis, and treatment of leprosy. *Med Mal Infect*, 45 (9), 383-393. 10.1016/j.medmal.2015.09.002.
- Sadhu, S., Khaitan, B. K., Joshi, B., Sengupta, U., Nautiyal, A. K. & Mitra, D. K. (2016). Reciprocity between regulatory T cells and Th17 cells: relevance to polarized immunity in leprosy. *PLoS Negl Trop Dis.*, 10 (1), e0004338. 10.1371/journal.pntd.0004338.
- Scollard, D., Truman, R. & Ebenezer, G. (2015). Mechanisms of nerve injury in leprosy. *Clin Dermatol*, 33 (1), 46–54. 10.1016/j.clindermatol.2014.07.008.
- Soares, C. T., Rosa, P. S., Trombone, A. P., Fachin, L. R., Ghidella, C. C., Ura, S., et al. (2013). Angiogenesis and lymphangiogenesis in the spectrum of leprosy and its reactional forms. *PLoS One*, 8 (9), e74651. 10.1371/journal.pone.0074651.
- Talhari, C., Talhari, S. & Penna, G. O. Clinical aspects of leprosy (2015). *Clin Dermatol.*, 33 (1), 26–37. 10.1016/j.clindermatol.2014.07.002.