

UNIVERSIDADE DO SAGRADO CORAÇÃO

RAFAELLA PAVANELLI DE ARAUJO LINHARI

RESPOSTA IMUNE NA HANSENÍASE

BAURU
2016

RAFAELLA PAVANELLI DE ARAUJO LINHARI

RESPOSTA IMUNE NA HANSENÍASE

Trabalho de conclusão do curso apresentado ao Centro de Ciências da Saúde da Universidade do Sagrado Coração como parte dos requisitos para obtenção do título de bacharel em Biomedicina, sob a orientação da Profa. Dra. Ana Paula Fávaro Trombone.

BAURU
2016

L7559r

Linhari, Rafaella Pavanelli de Araújo

Resposta imune na hanseníase / Rafaella Pavanelli de Araújo Linhari. -- 2016.

28f. : il.

Orientadora: Profa. Dra. Ana Paula Fávaro Trombone.

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Biomedicina) - Universidade do Sagrado Coração - Bauru - SP

1. Mycobacterium leprae. 2. Hanseníase. 3. Resposta imune. 4. Células T auxiliares. I. Trombone, Ana Paula Fávaro. II. Título.

RAFAELLA PAVANELLI DE ARAUJO LINHARI

RESPOSTA IMUNE NA HANSENÍASE

Trabalho de conclusão do curso apresentado ao Centro de Ciências da Saúde da Universidade do Sagrado Coração como parte dos requisitos para obtenção do título de bacharel em Biomedicina, sob a orientação da Profa. Dra. Ana Paula Fávaro Trombone.

Banca examinadora:

Profa. Dra. Ana Paula Fávaro Trombone (Orientadora)
Universidade do Sagrado Coração

Profa. Dra. Elcia Maria Varize Silveira
Universidade do Sagrado Coração

Mestranda Bruna Luísa de Paula
Programa de Pós-Graduação Biologia Oral
Universidade do Sagrado Coração

Bauru, 27 de outubro de 2016.

Dedico este trabalho ao meu pai Domingos Adão Linhari e ao meu noivo Douglas Ribeiro da Fonseca pelo apoio, carinho e confiança.

AGRADECIMENTOS

A Deus, por ter iluminado cada passo meu durante esses anos e por toda força e coragem que me concedeu para que eu não desistisse. Sem sua benção não poderia ter chegado até o fim.

À Universidade do Sagrado Coração e aos docentes, pela oportunidade de realizar o curso e por todo apoio concedido.

À Profa. Dra. Ana Paula Favaro Trombone, por todo conhecimento transmitido, pelo tempo que dedicou a me ajudar e pela confiança que sempre me passou.

À doutoranda Heloísa Marques, por todo auxílio e tranquilidade que me proporcionou durante a realização deste trabalho.

Ao meu pai Domingos Adão Linhari, por todo carinho, auxílio e por não medir esforços para que este sonho se tornasse possível.

Ao meu noivo Douglas Ribeiro da Fonseca, por todo amor, amizade, paciência e incentivo. Devo tudo isso a você.

Aos meus amigos, Estefani Nunes, Dayana Sales e Josiléia Felix, pelos anos de amizade, pelas emoções compartilhadas e por todo carinho. Vocês foram essenciais nessa jornada.

“Escuta o teu coração, ele conhece todas as coisas; pois onde ele estiver, é onde está o teu tesouro.”

(Paulo Coelho)

RESUMO

A hanseníase é uma doença infecciosa crônica que afeta principalmente a pele e o sistema nervoso periférico. Causada pelo *Mycobacterium leprae*, esta doença pode ser classificada em duas formas polares [hanseníase tuberculóide (TT) e hanseníase virchoviana (VV)], três formas intermediárias ou dimorfas [dimorfo-tuberculóide (DT), dimorfo-dimorfo (DD) e dimorfo- virchoviano (DV)], além da ocorrência das chamadas reações hansênicas. Atualmente, sabe-se que a resposta imunológica tem papel importante no desenvolvimento da hanseníase, como por exemplo, observa-se o predomínio da resposta do perfil Th1 nos pacientes tuberculóides, enquanto que nos pacientes virchovianos predomina o perfil Th2. Entretanto, estudos recentes sugerem que a contribuição de ambos os perfis pode não ser os únicos fatores envolvidos na patogênese da doença, mas que outras subpopulações, tais como as células Th17 e T regulatórias, podem estar envolvidas neste processo. Adicionalmente, com o intuito de esclarecer as etapas envolvidas na resposta imune inata, diversos estudos têm investigado os receptores envolvidos na interação entre o bacilo e as células do sistema imune. Diante do papel da resposta imunológica sobre a patogênese da hanseníase, no presente trabalho foi realizada uma revisão sistemática com o objetivo de fornecer um resumo dos principais achados imunológicos e sua relação com o desenvolvimento da hanseníase.

Palavras-chaves: *Mycobacterium leprae*. Hanseníase. Resposta imune. Células T auxiliares.

ABSTRACT

Leprosy is a chronic infectious disease that mainly affects the skin and peripheral nervous system. Caused by *Mycobacterium leprae*, this disease can be classified into two polar forms [tuberculoid leprosy (TT) and lepromatous leprosy (VV)], three intermediate forms or dimorphic [dimorphic-tuberculoid (DT), borderline-borderline (DD) and dimorpho-lepromatous (DV)], besides the occurrence of so-called leprosy reactions. Currently, it is known that the immune response has an important role in the development of leprosy, for example, the predominance of the Th1 response in tuberculous patients was observed, while in lepromatous leprosy patients predominant Th2 profile. However, recent studies suggest that the contribution of both profiles may not be the only factors involved in the pathogenesis of the disease, but other subpopulations, such as Th17 and regulatory T cells may be involved in this process. Additionally, in order to clarify the steps involved in the innate immune response, many studies have investigated the receptor involved in the interaction between germ cells and the immune system. On the role of the immune response on the pathogenesis of leprosy in this study was performed a systematic review in order to provide a summary of key immunologic findings and their relation to the development of leprosy.

Keywords: *Mycobacterium leprae*. Leprosy. Immune response. T helper cells.

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	9
2	OBJETIVO	11
3	DESENVOLVIMENTO	19
4	METODOLOGIA.....	12
5	CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	21
	REFERÊNCIAS.....	22

1 INTRODUÇÃO

A hanseníase ainda é um problema de saúde pública, uma vez que a Organização Mundial da Saúde (OMS) registra, anualmente, em torno de 250 mil novos casos (dados mundiais). No continente americano, dos 33.926 casos registrados no primeiro trimestre de 2012, 86% foram notificados no Brasil (TALHARI et al., 2015). Em 1991, o Brasil juntamente com a Organização Mundial da Saúde (OMS), estipulou que até o ano de 2000 a hanseníase não deveria ser mais um problema de saúde pública, estabelecendo uma média de menos de um doente para cada dez mil habitantes. No final do ano de 1999, foram registrados 3,6 casos para cada 10.000 habitantes, ou seja, o país não atingiu a meta estabelecida, porém, houve uma queda de 80% no número de casos (BRASIL, 2012). Em 2010, o país registrou 29.761 novos casos, correspondendo a 1,56 casos para cada 10.000 habitantes, sendo que, as regiões Norte, Nordeste e Centro-Oeste do Brasil, ainda se destacam como áreas endêmicas (BRASIL, 2012).

Considerada uma doença infecciosa crônica, a hanseníase se manifesta principalmente por lesões cutâneas e deficiência sensorial decorrente da infecção pelo *Mycobacterium leprae*. Este bacilo, obrigatoriamente intracelular, apresenta predileção por macrófagos e células de Schwann do Sistema Nervoso Periférico (STORNER, 1979) e possui uma velocidade de multiplicação lenta, entre 11 a 16 dias (SOUZA, 2016). Quanto à transmissão da doença, a mesma ocorre principalmente por meio das vias respiratórias superiores, onde somente pacientes multibacilares virgens de tratamento são capazes de disseminar o bacilo, já que o início do tratamento com a poliquimioterapia (PQT) impede a transmissão da doença, permitindo o convívio normal dos pacientes com a sociedade (BRASIL, 2008). Por se tratar de uma doença que acomete células da pele e células nervosas, os principais locais afetados são a pele, nervos e olhos, podendo também afetar os pacientes psicologicamente devido à discriminação. As manifestações cutâneas são comumente em forma de máculas, pápulas e nódulos. Quanto à perda sensorial, a mesma é decorrente da desmielinização das células de Schwann dos nervos periféricos, sendo que os nervos mais afetados são: os nervos radial cutâneo e mediano (ambos do pulso); poplíteo lateral (do pescoço e fíbula) o nervo tibial posterior e maléolo medial (BELL-KROTOSKI, 1987).

Segundo Ridley e Jopling (1996), de acordo com critérios clínicos e bacteriológicos, e enfatizando os aspectos histopatológicos e imunológicos, a hanseníase pode ser classificada em cinco diferentes formas: hanseníase tuberculóide (TT), hanseníase virchoviana (VV), hanseníase dimorfo-tuberculóide (DT), dimorfo-dimorfo (DD) e dimorfo-virchoviana (DV),

sendo estas (DT, DD, DV) consideradas formas instáveis. Adicionalmente, na hanseníase observa-se os estados reacionais, ou seja, as reações do tipo I ou reações reversas (RR) e as reações do tipo II ou eritema nodoso hansênico (ENH), os quais podem ocorrer durante a evolução da doença. Atualmente, diversos estudos têm investigado os aspectos imunológicos envolvidos no espectro da hanseníase, uma vez que, o entendimento da imunoregulação envolvida nesta doença, permitirá futuramente contribuir com o diagnóstico e monitoramento clínico das lesões hansênicas, e até mesmo com a possibilidade de novas abordagens para a profilaxia e terapia da hanseníase. Neste contexto imunológico, estudos anteriores destacaram o papel das subpopulações Th1 e Th2 na imunopatogênese da hanseníase, indicando que o balanço das citocinas produzidas localmente pode ser determinante da severidade da doença (MODLIN, 2010). Porém, a contribuição de ambos os perfis pode não ser o único fator envolvido na patogênese da doença, pois recentemente, o envolvimento de outras subpopulações, tais como T regulatórias (Tregs) e Th17, podem apresentar papel crítico e importante no controle da resposta imune (SAINI ET AL., 2013). Diante disto, o presente estudo tem como intuito fornecer um resumo dos principais achados imunológicos na patogênese da hanseníase.

2 OBJETIVO

O objetivo desta revisão sistemática foi apresentar os principais achados imunológicos envolvidos na patogênese da hanseníase.

3 DESENVOLVIMENTO

O Ministério da Saúde preconiza que o diagnóstico e respectivo tratamento da hanseníase são ambos de cunho ambulatorial. O diagnóstico ambulatorial é baseado em três sinais cardinais que correspondem inicialmente às manchas hipopigmentadas ou avermelhadas com perda da sensibilidade associada nos pontos de alteração; no espessamento dos nervos periféricos e na realização da pesquisa laboratorial de BAAR (bacilos ácido-álcool resistentes) no esfregaço dérmico e/ou na biopsia da lesão cutânea do indivíduo (BRASIL, 2005).

Em adição aos três sinais citados acima, o teste de Mitsuda contribui para o diagnóstico clínico da hanseníase, em especial quando o paciente apresenta as características clínicas, mas na pesquisa de BAAR (no esfregaço ou no tecido) seu resultado aparece como negativo (BRASIL, 2016; SOUZA et al., 2016). O teste de Mitsuda avalia a integridade celular específica de um indivíduo ao bacilo *Mycobacterium leprae* por meio da aplicação, por via intradérmica, de uma suspensão de bacilos mortos. A leitura do resultado do teste é realizada após 21 dias da aplicação. Resultados positivos apresentam no sítio da injeção uma infiltração com diâmetro igual ou maior que 05 mm, demonstrando assim a capacidade de defesa do hospedeiro, enquanto que em resultados negativos, há ausência de resposta a aplicação. Pacientes com teste de Mitsuda negativo estão associados às formas multibacilares, e resultados positivos as formas paucibacilares (vide classificação abaixo) (ROSA; BELONE; SILVA, 2005; SCOLLARD et al., 2006).

Além do teste de Mitsuda, ensaios sorológicos podem auxiliar no diagnóstico da hanseníase, identificando anticorpos IgM, no soro do paciente contra o glicolípido fenólico-1 (PGL-1), molécula esta que está presente na parede celular do *Mycobacterium leprae*. Dentre os possíveis testes sorológicos destacam-se o teste de ELISA e teste de Fluxo lateral (BÜHRER-SÉKULA, 2008).

O tratamento inicial da hanseníase é realizado por meio da poliquimioterapia (PQT), sendo que atualmente o Ministério da Saúde preconiza que o esquema terapêutico adotado dependerá da classificação do paciente em paucibacilar ou multibacilar (BRASIL, 2002). Esta classificação é baseada no número de lesões e no número de bacilos. Pacientes que apresentam certa resistência ao bacilo são classificados como paucibacilares e apresentam pequena quantidade (ou nenhum) de bacilos nas lesões. Por outro lado, pacientes que não apresentam resistência ao bacilo e possuem grande quantidade desses são classificadas como multibacilares e são considerados fontes de disseminação do bacilo (BRASIL, 2002). A partir

desta categorização dos pacientes, os diagnosticados como pacientes paucibacilares devem ser tratados com Rifampicina e Dapsona (durante 09 meses consecutivos e interrompidos) e os diagnosticados como pacientes multibacilares com Rifampicina, Dapsona e Clofazimina (durante 18 meses consecutivos e ininterruptos). Em ambos os casos, os tratamentos incluem doses diárias autoadministráveis e doses mensais supervisionadas (BRASIL, 2002; WALKER, 2011). Outro medicamento utilizado no tratamento da hanseníase é a Talidomida, porém este medicamento é indicado somente em casos de ENH, para manifestações cutâneas moderadas a grave e nos casos de ENH recidivante, que atua como terapia de manutenção para prevenção e supressão das manifestações. Este medicamento tem função antiinflamatória e imunomoduladora, sendo capaz de reduzir os sintomas causados pela infiltração tecidual neutrófila, característico do ENH. A talidomida é teratogênica e seu uso é proibido por mulheres em idade fértil e durante a gravidez. (ANVISA, 2016).

Além da classificação paucibacilar ou multibacilar, a hanseníase pode ser dividida em diversas formas e estados reacionais, os quais estão diretamente relacionados à carga bacilar do *Mycobacterium leprae* e ao número de lesões cutâneas, sendo que atualmente, sabe-se que a resposta imunológica tem papel fundamental no desenvolvimento desta doença (MODLIN, 2010). Os pacientes classificados no pólo tuberculóide (TT) da hanseníase são caracterizados pelo predomínio da imunidade mediada por células, apresentando um pequeno número de lesões e baixa carga bacilar (ou em alguns casos nenhuma carga bacilar). As lesões podem ser da cor da pele, hipocrômicas ou eritematosas, com as bordas bem definidas. Na análise histopatológica os pacientes classificados no pólo tuberculóide (TT) apresentam infiltrado inflamatório granulomatoso (GASCHIGNARD et al., 2016). Por outro lado, pacientes classificados no pólo virchoviano (VV) são caracterizados pelo predomínio da resposta imune principalmente humoral, caracterizando-se pela presença de múltiplas lesões cutâneas com inúmeros bacilos, podendo acometer toda a face, mucosas e membros superiores e inferiores (GASCHIGNARD et al., 2016; SHEPARD, 1985).

Além dos pólos tuberculóide e virchoviano (TT e VV), a hanseníase pode apresentar três formas instáveis e intermediárias, denominadas como: dimorfo-tuberculóide (DT), dimorfo-dimorfo (DD) e dimorfo-virchoviano (DV). As três variantes são caracterizadas da dimorfo-tuberculóide (DT) para a dimorfo-virchoviana (DV) por uma progressiva redução da resposta imune celular, associada aos aumentos da carga bacilar e das lesões cutâneas com consequente acometimento dos nervos periféricos (WARWICK; LOCKWOOD, 2004).

Uma parcela significativa dos pacientes hanseníacos, especialmente das formas dimorfas, desenvolvem os quadros reacionais (RR e ENH), os quais podem ocorrer durante a

evolução da doença, com ou sem a utilização da poliquimioterapia (PQT) (KHANOLKAR-YOUNG et al., 1995; LITTLE et al., 2001). As RR podem ocorrer em pacientes que apresentam as formas dimorfas DT, DD e DV, e têm sido associadas a um súbito aumento da imunidade mediada por células e caracterizadas pela infiltração nas lesões cutâneas e nos nervos periféricos, de células T CD4+ produtoras de IFN-gama e TNF-alfa (BRITTON, 1998; KHANOLKAR-YOUNG et al., 1995; LITTLE et al., 2001). Quanto ao ENH, pode ocorrer em pacientes com as formas DV e VV e consiste em uma reação inflamatória sistêmica, a qual tem sido associada à deposição extravascular de imunocomplexos. Neste quadro há infiltração de neutrófilos, ativação do sistema complemento e aumento de TNF-alfa circulante (LOCKWOOD, 1996; SARNO et al., 1991).

Quanto à resposta imune inata envolvida na patogênese da doença, diversos estudos têm sido realizados para esclarecer os componentes presentes nesta etapa, em especial os receptores utilizados na entrada do *Mycobacterium leprae* nas células do sistema imune. De fato, a resposta imune inata é a primeira linha de defesa do indivíduo, a qual é composta por barreiras físicas e químicas (epitélio, substâncias antimicrobianas), células fagocíticas (neutrófilos e macrófagos), células dendríticas e células assassinas naturais (também conhecidas como células NK - *Natural Killer*), além de proteínas sanguíneas, tais como proteínas do sistema complemento (ABBAS; LICHTMAN; PILAI, 2015). Neste contexto, destacam-se as interações entre os PAMPS (*pathogen-associated molecular patterns*, padrões moleculares associados aos patógenos), presentes no *M. leprae*, com os PRR (*pattern recognition receptors* - receptores de reconhecimento de padrão) expressos principalmente em macrófagos e células dendríticas. Estudos têm demonstrado que lipoproteínas presentes no *M. leprae* interagem com os receptores do tipo Toll (*Toll-like receptors* – TLR), TLR2 e com o heterodímero TLR2/1 (MODLIN, 2010), ativando assim as células do sistema imune (MANZINI et al., 2016).

Recentemente, outros receptores têm se destacado no reconhecimento do *M. leprae*, tais como, os receptores citosólicos e o receptor de vitamina D (VDR). Dentre os citosólicos estão os receptores NOD (*Nucleotide-binding oligomerization domain* - domínio de oligomerização de nucleotídeo contendo proteína) da família NLRs e o RIG – I (gene I induzido por ácido retinóico) da família RLRs, ambos atuam no reconhecimento intracelular. Os NLRs são capazes de reconhecer componentes microbianos liberados através de poros na membrana das células infectadas, ativando o NK- κ B através do inflamassoma, liberando IL-1 e IL-18. Outro receptor com papel importante é o receptor de vitamina D (VDR), expresso na maioria das células do sistema imune. A partir do reconhecimento pelo VDR, elementos da vitamina D

irão induzir a secreção de catelicidina, um dos tipos de peptídeo antimicrobianos que são secretados principalmente por queratinócitos e neutrófilos. A catelicidina está presente em pequena quantidade em homeostasia, mas na presença de infecções seus níveis estão aumentados, porém, na presença das citocinas IL-4 e IL-13, citocinas características das células Th2, a ação da catelicidina é inibida, ocasionando em uma resposta imunológica ineficiente (SHAUBER; GALLO, 2008). Diante disto, a ação protetora da caleticidina tem sido observada no pólo tuberculóide e não no virchoviano, devido ao predomínio da resposta do tipo Th2 (SOUZA et al., 2016).

Segundo Nath et al. (2015), os receptores do complemento CR1, CR3 e CR4 também auxiliam a entrada do bacilo na célula, através do reconhecimento do glicolípídeo fenólico – 1 (PGL-1), lipídeo este presente na parede celular do bacilo (POLYCARPOU; WALKERA; LOCKWOOD, 2013). Adicionalmente, estudos demonstraram que o receptor CD163, que está presente em monócitos e macrófagos, permite a entrada do *M. leprae* nas células, e a sua expressão está aumentada na forma virchoviana. Além disso, o bacilo seria capaz de induzir a expressão no CD163, criando assim um ambiente favorável para sua sobrevivência intracelular (MOURA et al., 2012).

Quanto à entrada do *M. leprae* nas células de Schwann, o receptor envolvido é o α -dystroglycan, que é um receptor para laminina e está presente na membrana interna das células de Schwann. O PGL-1 e a proteína 21kDa são algumas das proteínas do *M. leprae* capazes de interagir com este receptor permitindo a entrada do bacilo nas células nervosas, aonde irão se multiplicar lentamente (BRITTON; LOCKWOOD, 2004; MASAKI et al., 2014). Segundo Nath (2015) as células de Schwann também são capazes de processar e apresentar antígenos e peptídeos recombinantes para células T ativadas, pois expressam moléculas de MHC de classe I e II, além de CD80 que estão envolvidos nos processos de apresentação de antígenos.

Em relação à resposta imune adaptativa envolvida na imunopatogênese da hanseníase, a subpopulação de linfócitos Th1 tem papel crucial na defesa contra o *M. leprae*, pois a citocina prototípica deste perfil, o IFN- γ , estimula a atividade microbicida dos macrófagos. Cabe ressaltar que a ativação dos macrófagos é fundamental para a eliminação do *Mycobacterium leprae*, uma vez que o bacilo é intracelular, ou seja, está alojado dentro dos macrófagos (MASAKI et al., 2014). Assim, conforme mencionado anteriormente, o pólo tuberculóide, o qual é caracterizado pelo predomínio da imunidade mediada por células, destaca-se o perfil Th1, com produção de IFN- γ e ativação dos macrófagos, justificado assim,

o pequeno número de lesões e a baixa carga bacilar, ou até mesmo nenhum bacilo (MASAKI et al., 2013).

Por outro lado, no pólo virchoviano há o predomínio da resposta do perfil Th2, onde se destacam a produção das citocinas IL-4, IL-5 e IL-13, as quais não atuam na eliminação de microrganismos intracelulares, mas estão relacionadas à defesa contra helmintos e no desenvolvimento de doenças alérgicas. É importante destacar que a IL-4 estimula os linfócitos B a secretarem IgG, e isto corrobora com o fato que este pólo é caracterizado por uma resposta imune humoral. Outro fator a ser destacado é que as citocinas IL-4 e IL-13 atuam na ativação alternativa dos macrófagos (PORTA et al., 2015).

De fato, atualmente, sabe-se que há diferentes subtipos de macrófagos: os macrófagos M1, os quais são macrófagos classicamente ativados pelo IFN- γ , com atividade microbicida, produtores de TNF- α , IL-6 e IL-23; e os macrófagos M2, que são macrófagos alternativamente ativados por IL-4 e IL-13, com atividade anti-inflamatória/imunossupressora, produtores de IL-10 e TGF-beta (PORTA et al., 2015). Assim, a presença destes macrófagos M2 em conjunto com a resposta imune humoral favorecerão o estabelecimento da forma virchoviana, caracterizada pela presença de múltiplas lesões cutâneas com inúmeros bacilos (MANZINI et al., 2016; MONTOYA, 2009).

Quanto às formas dimorfas (DT, DD, DV), conforme mencionada anteriormente, são caracterizadas (da DT para a DV) por uma progressiva redução da resposta imune celular, ou seja, diminuição da produção de IFN- γ (perfil Th1), e aumento tanto das citocinas IL-4, IL-5 e IL-13 (perfil Th2), quanto da secreção dos anticorpos (WARWICK, 2004).

Além dos perfis Th1 e Th2, outras subpopulações de células T podem estar envolvidas na imunopatogênese da hanseníase, tais como T regulatórias (Tregs) e Th17, uma vez que elas apresentam papel crítico no controle da resposta imune (OH; GHOSH, 2013). As células Tregs são fenotipicamente caracterizadas pela expressão do marcador de superfície CD4 e de alto níveis da cadeia α (CD25^{high}) do receptor de IL-2, além da expressão do fator de transcrição FoxP3 (membro da família forkhead de fatores de transcrição), o qual é crítico para o desenvolvimento e função da maioria das células Tregs. Embora haja controvérsia quanto a seus mecanismos de ação, acredita-se que as Tregs possam exercer suas funções de maneira dependente do contato célula-célula através da molécula inibitória CTLA4, ou por meio da produção de citocinas, como TGF- β e IL-10 (BAECKER-ALLAN, 2004; GELUK et al., 2012; WAN; FLAVELL, 2007).

A presença de células regulatórias pode ser a explicação para a não responsividade característica das células T na hanseníase virchoviana (MODLIN et al., 1986; OTTENHOFF

et al., 1991) e indícios desta possibilidade são evidenciados em estudos que relatam que clones de células T CD4⁺ isolados de pacientes com hanseníase virchoviana inibem a resposta específica de outros clones de células T do mesmo paciente (MUTIS, 1994). Desta forma, a ação inibitória das células Tregs, sobre as outras subpopulações, especialmente sobre o perfil Th1, permitiria a multiplicação bacilar, justificando o elevado número de bacilos e numerosas lesões nos pacientes virchovianos (POLYCARPOU et al., 2013; SAINI et al., 2016).

Quanto ao perfil Th17, estas células são fenotipicamente distintas das células Th1 e Th2, requerendo um ambiente de citocinas e fatores de transcrição específicos para sua diferenciação e função, tais como a IL-6, TGF- β , IL-23 e ROR γ t, e as citocinas prototípicas deste perfil são a IL-17 e IL-22 (ANNUNZIATO, 2007; HORWITZ; ZHENG; GRAY, 2008).

A possibilidade do envolvimento de células Th17 na hanseníase, especialmente no ENH, é que a citocina IL-17 contribui para a reação inflamatória e recrutamento de neutrófilos, eventos estes característicos da reação hansênica. Adicionalmente, observa-se a presença de IL-6 tanto no pólo virchoviano quanto no ENH (KAHAWITA; LOCKWOOD, 2008), e recentemente tem-se sugerido que esta citocina, na presença de TGF-beta (também presente nas lesões hansênicas), é capaz de induzir o desenvolvimento de células Th17 (AWASTHI; MURUGAIYAN; KUCHROO, 2008; HORWITZ; ZHENG; GRAY, 2008; KISZEWSKI et al., 2003). Confirmando a participação das células Th17 na hanseníase, estudo recente demonstrou que a IL-17F apresentou nível significativamente maior no soro dos pacientes com RR quando comparado aos pacientes com hanseníase (não reacionais) e com indivíduos saudáveis (CHAITANYA, 2012). Corroborando com esses achados, estudos demonstraram que ambos os eventos reacionais (RR e ENH) estão relacionados com aumento significativo de marcadores relacionados ao perfil Th17, tais como, IL-17A, IL-17F, IL-21, IL-23, CCL20 (MARTINIUK, 2012).

Diante da complexidade da patogênese da hanseníase, atualmente, o entendimento da resposta imunológica tem contribuído para a determinação de biomarcadores relacionados com o desenvolvimento da doença. Neste contexto, biomarcadores como a proteína-1b (MIP-1b), a proteína quimiotática de monócitos-1 (MCP-1) e a interleucina-1 β (IL-1 β) têm sido relacionados à hanseníase, apresentando níveis significativamente elevados (GELUK, 2013). Adicionalmente, o estudo de Khadge et al. (2015), demonstrou que a P-10 e IL-10 foram eficientes biomarcadores para monitorar o tratamento da hanseníase e para identificar os episódios reacionais. Neste caso, a P-10 e a IL-10 apresentaram níveis aumentados durante

RR, e após o tratamento, seus níveis diminuíram e foram comparados aos de indivíduos saudáveis.

Além disso, Schmitz et al. (2016), demonstraram que o CD64 é um biomarcador precoce potente para o ENH, já que sua expressão em neutrófilos circulantes aumentou significativamente durante o ENH, e após o tratamento com talidomida, houve decréscimo da sua expressão. Outro biomarcador que tem se mostrado eficiente é a neopterina, pois, níveis elevados têm sido associados a forma virchovianas da hanseníase. Adicionalmente, a quitotriosidase também apresentou níveis elevados níveis elevados, tanto no soro de pacientes virchovianos, como nos episódios de ENH, quando comparados aos indivíduos saudáveis (SOUZA et al., 2016; MURR et al., 2002).

Diante dos aspectos abordados neste trabalho, o entendimento da resposta imunológica envolvida na hanseníase tem contribuído tanto para o entendimento da patogênese, quanto para a determinação de biomarcadores que contribuam para o diagnóstico da doença.

4 METODOLOGIA

O presente estudo corresponde a uma pesquisa de revisão sistemática, com seleção de artigos baseados no critério de inclusão e exclusão, seguindo modelos propostos pela literatura.

Como estratégia de busca para esta pesquisa foi realizada uma revisão eletrônica das bases de dados Central Register of Controlled Trials (Cochrane), Index Medicus (Medline) / PubMed de artigos publicados em língua inglesa até setembro de 2016. As palavras chaves utilizadas foram pré-definidas como estratégia de busca primária e recurso de localização do material bibliográfico, sendo elas: “Mycobacterium leprae”; “immunology”; “response”; “innate immunology”; “response genes”.

A seguir, os títulos foram analisados de todos os artigos encontrados, selecionando para permanência os que indicavam relação com o tema proposto, seguindo então para leitura e análise de seus respectivos resumos e textos completos.

Foram incluídas as literaturas específicas considerando os seguintes critérios de inclusão: (1) literaturas finalizadas e disponíveis no momento das consultas nas bases de dados Medline/PubMed; (2) literaturas disponíveis para busca em bases de dados como Index Medicus (Medline/PubMed) e Cochrane Central Register of Controlled Trials como fontes de informação; (3) publicações em língua inglesa ou língua portuguesa.

As literaturas específicas que não observassem os três critérios de inclusão descritos acima não foram utilizadas neste estudo (Figura 1).

Figura 1 - Palavras-chaves na pesquisa das bases de dados Medline/ PubMed e Cochrane

Palavras-Chaves			Medline/ PubMed	Cochrane
Mycobacterium Leprae			T= 10.255 R= 404	T= 117
Mycobacterium Leprae	Immunology		T= 1.147 R= 30	T= 37
Mycobacterium Leprae	Immunology	Response	T= 119 R= 5	T= 68
Innate Immunology			T= 45.196 R= 1.755	T= 01
Innate	Mycobacterium		T= 40	T= 20

Immunology	Leprae		R= 00	
Adaptative Immunology			T= 18.272 R=530	T= 24.886
Adaptative Immunology	Mycobacterium Leprae		T= 17 R= 00	T= 01

Fonte: Elaborada pela autora.

Legenda: (T= número total; R= número recente para últimos 10 anos)

A terminologia “leprosy” apesar de ser muito encontrada na literatura internacional, quando colocada como palavra-chave nesta pesquisa, agregou inúmeros artigos associados à tuberculose, razão de sua exclusão na coleta de materiais bibliográficos na base de dados Medline/ PubMed.

Em contrapartida, quando a terminologia “leprosy” foi quando colocada como palavra-chave desta pesquisa na base de dados Cochrane, está agregou artigos diretamente relacionados ao tema deste estudo (Figura 2).

Figura 2 - Palavra-chave “leprosy” na pesquisa da base de dados Cochrane

Palavras-Chaves			Cochrane
Leprosy			T= 388
Leprosy	Immunology		T= 74
Leprosy	Immunology	Response	T= 66

Fonte: Elaborada pela autora.

Legenda: (T= número total).

Após a seleção de artigos baseados no critério de inclusão e exclusão descritos anteriormente, estes foram analisados individualmente e apresentados qualitativamente, permitindo assim a comparação dos dados entre os mesmos.

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Esta revisão sistemática apresentou aspectos relevantes para o entendimento da resposta imune na hanseníase, destacando tanto a importância de algumas moléculas na interação com o *Mycobacterium leprae*, quanto o papel das células Th1, Th2, Th17 e T regulatórias na imunopatogênese da doença. Apesar dos achados relatados, ainda existem lacunas a serem preenchidas e estudos adicionais são necessários para elucidar outros mecanismos da resposta imune envolvidos na hanseníase.

REFERÊNCIAS

ABBAS, A. K.; LICHTMAN, A. H.; PILAI, S. **Imunologia celular e molecular**. 8. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2015.

ANNUNZIATO, F. et al. Phenotypic and functional features of human Th17 cells. **The Journal of experimental medicine**, London, v. 1, n. 204, p. 1849-1861, 2007. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2118657/pdf/jem2041849.pdf>>. Acesso em: 10 out. 2016.

ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Bulário Eletrônico. Fundação Ezequiel Dias**. Belo Horizonte, MG, 2016. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/hotsite/talidomida/bula_talidomida.pdf>. Acesso em: 10 out. 2016.

AWASTHI, A.; MURUGAIYAN, G.; KUCHROO, V. K. Interplay between effector Th17 and regulatory T cells. **Journal of clinical immunology**, London, v. 1, n. 28, p. 660-670, 2008. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18810613>>. Acesso em: 10 out. 2016.

BAECHER-ALLAN, C., HAFLER, D.A. Suppressor T cells in human diseases. **J. Exp. Med.**, London, v. 1, n. 200, p. 273-276, 2004. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2211973/pdf/20040812.pdf>>. Acesso em: 10 out. 2016.

BELL-KROTOSKI, J.B., TOMANCIK, E. The repeatability of testing with Semmes-Weinstein monofilaments. **The Journal of Hand Surgery**, London, v. 12, n.1, p. 155-161, 1987. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3805636>>. Acesso em: 10 out. 2016.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Boletim Epidemiológico. Hanseníase, verminoses e tracoma têm cura: a experiência de uma campanha integrada**. 2. ed. Brasília, DF, 2016. v. 47, nº21. Disponível em: <<http://u.saude.gov.br/images/pdf/2016/maio/12/2015-038---Campanha-publica----o.pdf>>. Acesso em: 10 out. 2016.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. **Hanseníase e Direitos Humanos: direitos e deveres dos usuários do SUS**. Brasília, DF, 2008. (Série F. Comunicação e Educação em Saúde). Disponível em: <http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/08_0317_M.pdf>. Acesso em: 10 out. 2016.

BRASIL, Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. **Plano Integrado de Ações Estratégicas: de eliminação da Hanseníase, Filariose, Esquistossomose e Oncocercose como problemas de saúde pública, Tracoma como causa de cegueira e controle das Geohelmintíases**. Brasília, DF, 2012. (Série C. Projetos, Programas e Relatórios). Disponível em: <http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/plano_integrado_acoes_estrategicas_2011_2015.pdf>. Acesso em: 10 out. 2016.

BRITTON, W. J. The management of leprosy reversal reactions. **Leprosy review**, London, v. 1, n. 69, p. 225-234, 1998. Disponível em: <[http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(04\)15952-7](http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(04)15952-7)>. Acesso em: 13 out. 2016.

BRITTON, W.J.; LOCKWOOD, D.N.J. Leprosy. **The Lancet**, London, v. 363, n. 9416, p. 1209-1219, 2004. Disponível em: <[http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(04\)15952-7/abstract](http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(04)15952-7/abstract)>. Acesso em: 10 out. 2016.

BUHRER-SEKULA, S. PGL-I leprosy serology. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, São Paulo, v. 41, n. 1, p. 3-4, 2008. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/rsbmt/v41s2/en_v41s2a02.pdf>. Acesso em: 10 out. 2016.

CHAITANYA, S. et al. Increased Serum Circulatory Levels of Interleukin 17F in Type 1 Reactions of Leprosy. **J Clin Immunol**, Hanover, v. 1, n. 32, p. 1415-20, 2012. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22847545>>. Acesso em: 10 out. 2016.

GASCHIGNARD, J. et al. Pauci- and Multibacillary Leprosy: Two Distinct, Genetically Neglected Diseases. **PLoS Negl Trop Dis**, California, v. 10, n.5, p. 4345, 2016. Disponível em: <<http://journals.plos.org/plosntds/article?id=10.1371%2Fjournal.pntd.0004345>>. Acesso em: 10 out. 2016.

GELUK, A. Challenges in immunodiagnostic tests for leprosy. **Expert Opin Med Diagn.**, Oxfordshire, v. 1, n. 7, p. 265-274, 2013. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23537134>>. Acesso em: 10 out. 2016.

GELUK, A. et al. Longitudinal immune responses and gene expression profiles in type 1 leprosy reactions. **J Clin Immunol.**, Hanover, v.2, n.34, p.245-255, 2013. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24370984>>. Acesso em: 10 out. 2016.

GELUK, A. et al. New Biomarkers with Relevance to Leprosy Diagnosis Applicable in Areas Hyperendemic for Leprosy. **Journal of immunology**, Bethesda, v. 188, n. 10, p. 4782-4791, 2012. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3345093/pdf/nihms364583.pdf>>. Acesso em: 10 out. 2016.:

HORWITZ, D.A.; ZHENG, S.G.; GRAY, J.D. Natural and TGF-beta-induced Foxp3(+)CD4(+) CD25(+) regulatory T cells are not mirror images of each other. **Trends in immunology**, London, v. 1, n. 29, p. 429-435, 2008. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18676178>>. Acesso em: 10 out. 2016.

KHADGE, S. et al. Longitudinal immune profiles in type 1 leprosy reactions in Bangladesh, Brazil, Ethiopia and Nepal. **BMC Infectious Diseases**, London, v. 1, n. 15, p. 477-497, 2015. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4625471/pdf/12879_2015_Article_1128.pdf>. Acesso em: 10 out. 2016.

KAHAWITA, I.P.; LOCKWOOD, D.N. Towards understanding the pathology of erythema nodosum leprosum. **Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene**,

London, v. 1, n. 102, p. 329-337, 2008. Disponível em:

<<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18313706>>. Acesso em: 10 out. 2016.

KHANOLKAR-YOUNG, S. et al. Tumour necrosis factor-alpha (TNF-alpha) synthesis is associated with the skin and peripheral nerve pathology of leprosy reversal reactions. **Clinical and experimental immunology**, London, v.1, n.99, p.196-202, 1995. Disponível em:

<<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1534301/pdf/clinexpimmunol00012-0058.pdf>>. Acesso em: 10 out. 2016.

KISZEWSKI, C.A. et al. Expression of transforming growth factor-beta isoforms and their receptors in lepromatous and tuberculoid leprosy. **Scandinavian journal of immunology**, London, v. 1, n. 57, p. 279-285, 2003. Disponível em:

<<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12641657>>. Acesso em: 10 out. 2016.

LITTLE, D. et al. Immunohistochemical analysis of cellular infiltrate and gamma interferon, interleukin-12, and inducible nitric oxide synthase expression in leprosy type 1 (reversal) reactions before and during prednisolone treatment. **Infection and immunity**, London, v. 1, n. 69, p. 3413-3417, 2001. Disponível em:

<<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC98301/pdf/ii003413.pdf>>. Acesso em: 10 out. 2016.

LOCKWOOD, D.N. The management of erythema nodosum leprosum: current and future options. **Leprosy review**, England, v. 1, n. 67, p. 253-259, 1996. Disponível em:

<<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9033196>>. Acesso em: 13 out. 2016.

MARTINIUK, F. et al. Lessons of leprosy: The emergence of TH17 cytokines during type II reactions (ENL) is teaching us about T-cell plasticity. **J Drugs Dermatol.**, New York, v. 11, n. 5, p. 626–630, 2012. Disponível em:

<<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3412264/pdf/nihms386968.pdf>>. Acesso em: 10 out. 2016.

MASAKI, T. et al. Innate Immune Response Precedes Mycobacterium leprae– Induced Reprogramming of Adult Schwann Cells. **Cellular Reprogramming**, New York, v. 16, n. 1, p. 64, 2014. Disponível em:

<<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3920758/pdf/cell.2013.0064.pdf>>. Acesso em: 10 out. 2016.

MASAKI, T. et al. Reprogramming Adult Schwann Cells to Stem Cell-like Cells by Leprosy Bacilli Promotes Dissemination of Infection. **Cellular Reprogramming**, New York, v. 1, n. 152, p. 51–67, 2013. Disponível em:

<<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4314110/pdf/nihms428859.pdf>>. Acesso em: 10 out. 2016.

MAZINI, P.S. et al. Gene Association with Leprosy: A Review of Published Data. **Immunol.**, New York, v. 1, n. 6, p. 658p, 2016. Disponível em:

<<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4709443/pdf/fimmu-06-00658.pdf>>.

Acesso em: 10 out. 2016.

MODLIN, R.L. et al. Genetically restricted suppressor T-cell clones derived from

lepromatous leprosy lesions. **Nature**, London, v. 1, n. 322, p. 459-461, 1986. Disponível em:

<<http://www.nature.com/nature/journal/v322/n6078/pdf/322459a0.pdf>>. Acesso em: 10 out. 2016.

MODLIN, R.L. The innate immune response in leprosy. **Curr Opin Immunol.**, New York, v. 22, n. 1, p. 48–54, 2010. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2882026/pdf/nihms205947.pdf>>. Acesso em: 10 out. 2016.

MONTOYA, D. Divergence of macrophage phagocytic and antimicrobial programs in leprosy. **Cell Host Microbe**, Los Angeles, v. 6, n. 4, p. 343-353, 2009. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2764558/pdf/nihms149626.pdf>>. Acesso em: 10 out. 2016.

MOURA, D.F. et al. CD163 favors Mycobacterium leprae survival and persistence by promoting anti-inflammatory pathways in lepromatous macrophages. **Eur. J. Immunol.**, London, v. 42, n. 11, p. 2925-2936, 2012. Disponível em: <<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/eji.201142198/epdf>>. Acesso em: 10 out. 2016.

MURR, C. et al. Neopterin as a marker for immune system activation. **Bentham Science**, Áustria, v. 3, n. 2, 2002. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12003349>>. Acesso em: 10 out. 2016.

MUTIS, T. et al. Definition of a human suppressor T-cell epitope. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, New York, v. 1, n. 91, p. 9456-9460, 1994. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC44831/pdf/pnas01142-0269.pdf>>. Acesso em: 10 out. 2016.

NATH, I. et al. Immunology of leprosy and diagnostic challenges. **Clinics in Dermatology**, New York, v. 1, n. 33, p. 90–98, 2015. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25432814>>. Acesso em: 10 out. 2016.

OH, H.; GHOSH, S. NF- κ B: roles and regulation in different CD4(+) T-cell subsets. **Immunol**, London, v.1, n.252, p.41-51, 2013. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3576882/pdf/nihms427272.pdf>>. Acesso em: 10 out. 2016.

OTTENHOFF, T.H. et al. Regulation of mycobacterial heat-shock protein-reactive T cells by HLA class II molecules: lessons from leprosy. **Immunol Rev.**, London, v. 1, n. 121, p. 171-191, 1991. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1937531>>. Acesso em: 10 out. 2016.

POLYCARPOU, A.; WALKERA, S.L.; LOCKWOOD, D.N. New findings in the pathogenesis of leprosy and implications for the management of leprosy. **Curr Opin Infect Dis**, New York, v. 1, n. 26, p. 413–419, 2013. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23982232>>. Acesso em: 10 out. 2016.

PORTA, L. et al. Molecular and epigenetic basis of macrophage polarized activation. **Seminars in immunology**, London, v. 15, n. 1, p. 67-73, 2015. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26561250>>. Acesso em: 10 out. 2016.

RIDLEY, D.S.; JOPLING, W.H. Classification of leprosy according to immunity. A five-group system. **Int J Lepr Other Mycobact Dis**, New York, v. 1, n. 34, p. 255-273, 1996. Disponível em: <<http://ila.ilsl.br/pdfs/v34n3a03.pdf>>. Acesso em: 10 out. 2016.

ROSA, P.S.; BELONE, A.F.F.; SILVA, E.A. Mitsuda reaction in armadillos *Dasypos novemcinctus* using human and armadillo derived antigens. **Hansen. internationalis**, São Paulo, v. 2, n. 30, p. 180-184, 2005. Disponível em: <http://periodicos.ses.sp.bvs.br/pdf/hi/v30n2/en_v30n2a04.pdf>. Acesso em: 10 out. 2016.

SAINI, C. et al. Leprosy Reactions Show Increased Th17 Cell Activity and Reduced FOXP3+ Tregs with Concomitant Decrease in TGF- β and Increase in IL- 6. **PLoS Negl Trop Dis**, California, v. 10, n. 4, p. 4592, 2016. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4818038/pdf/pntd.0004592.pdf>>. Acesso em: 10 out. 2016.

SAINI, C.; RAMESH, V.; NATH, I. CD4+ Th17 Cells Discriminate Clinical Types and Constitute a Third Subset of Non Th1, Non Th2 T Cells in Human Leprosy. **PLoS Negl Trop Dis**, California, v. 9, n. 7, p. 2338, 2013. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3723566/pdf/pntd.0002338.pdf>>. Acesso em: 10 out. 2016.

SAINI, C.; RAMESH, V.; NATH, I. Increase in TGF-b Secreting CD4+CD25+ FOXP3+ T Regulatory Cells in Anergic Lepromatous Leprosy Patients. **PLoS Negl Trop Dis**, California, v.8, n.1, p. 2639, 2014. Disponível em: <<http://journals.plos.org/plosntds/article?id=10.1371%2Fjournal.pntd.0002639>>. Acesso em: 10 out. 2016.

SARNO, E.N. et al. Serum levels of tumour necrosis factor-alpha and interleukin-1 beta during leprosy reactional states. **Clinical and experimental immunology**, London, v. 1, n. 84, p. 103-108, 1991. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1535359/pdf/clinexpimmunol00061-0105.pdf>>. Acesso em: 10 out. 2016.

SCHMITZ, V. et al. Expression of CD64 on circulating neutrophils favoring systemic inflammatory status in erythema nodosum leprosum. **PLoS Negl Trop Dis**, California, v. 10, n. 8, p. 4955, 2016. Disponível em: <<http://journals.plos.org/plosntds/article/file?id=10.1371/journal.pntd.0004955&type=printable>>. Acesso em: 10 out. 2016.

SCOLLARD, D. M. The continuing challenges of leprosy. **Clinical microbiology reviews**, Washington, v. 19, n. 2, p. 338-381, 2006. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1471987/pdf/0036-05.pdf/>>. Acesso em: 10 out. 2016.

SHAUBER, J.; GALLO, R.L. The vitamin D pathway: a new target for control of the skin's immune response? **Experimental Dermatology**, London, v.1, n. 17, p. 633-639, 2008. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2729115/pdf/nihms91869.pdf>>. Acesso em: 10 out. 2016.

SHEPARD, C. C. Experimental leprosy. **Leprosy**. Churchill Livingstone, Edinburgh, v.1, n.1, p.269-342, 1985. Disponível em: <[http://www.thelancet.com/journals/leprosy/article/PIIS0140-6736\(04\)15952-7](http://www.thelancet.com/journals/leprosy/article/PIIS0140-6736(04)15952-7)>. Acesso em: 13 out. 2016.

SOUZA, V.N.B. et al. Advances in leprosy immunology and the field application: A gap to bridge. **Clinics in Dermatology**, London, v. 1, n. 34, p. 82-95, 2016. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26773628>>. Acesso em: 10 out. 2016.

STONER, G.L. Importance of the neural predilection of Mycobacterium leprae in leprosy. **The Lancet**, London, v. 1, n. 2, p. 994-996, 1979. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/91779>>. Acesso em: 10 out. 2016.

TALHARI, S. et al. **Hanseníase**. 5. ed. Manaus: Di Livros, 2015

WALKER, S.L. et al. A Phase Two Randomised Controlled Double Blind Trial of High Dose Intravenous Methylprednisolone and Oral Prednisolone versus Intravenous Normal Saline and Oral Prednisolone in Individuals with Leprosy Type 1 Reactions and/or Nerve Function Impairment. **PLoS Negl Trop Dis**, California, v. 5, n. 4, p. 1041, 2011. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3075223/pdf/pntd.0001041.pdf>>. Acesso em: 10 out. 2016.

WAN, Y.Y.; FLAVELL, R.A. 'Yin-Yang' functions of transforming growth factor-beta and T regulatory cells in immune regulation. **Immunol Rev.**, London, v.1, n.220, p.199-213, 2007. . Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2614905/pdf/nihms55796.pdf>>. Acesso em: 10 out. 2016.

WARWICH, J.B.; LOCKWOOD, D. Leprosy - Seminar. **The Lancet**, London, v. 1, n. 1, p. 12-18, 2004. . Disponível em: <[http://www.thelancet.com/pdfs/journals/lancet/PIIS0140-6736\(04\)15952-7.pdf](http://www.thelancet.com/pdfs/journals/lancet/PIIS0140-6736(04)15952-7.pdf)>. Acesso em: 13 out. 2016.