

Patologia: Doenças Bacterianas e Fúngicas

Yvanna Carla de Souza Salgado
(Organizadora)



 **Atena**
Editora

Ano 2019

Yvanna Carla de Souza Salgado
(Organizadora)

**Patologia:
Doenças Bacterianas e Fúngicas**

Atena Editora
2019

2019 by Atena Editora

Copyright © da Atena Editora

Editora Chefe: Profª Drª Antonella Carvalho de Oliveira

Diagramação e Edição de Arte: Lorena Prestes e Geraldo Alves

Revisão: Os autores

Conselho Editorial

Prof. Dr. Alan Mario Zuffo – Universidade Federal de Mato Grosso do Sul
Prof. Dr. Álvaro Augusto de Borba Barreto – Universidade Federal de Pelotas
Prof. Dr. Antonio Carlos Frasson – Universidade Tecnológica Federal do Paraná
Prof. Dr. Antonio Isidro-Filho – Universidade de Brasília
Profª Drª Cristina Gaio – Universidade de Lisboa
Prof. Dr. Constantino Ribeiro de Oliveira Junior – Universidade Estadual de Ponta Grossa
Profª Drª Daiane Garabeli Trojan – Universidade Norte do Paraná
Prof. Dr. Darllan Collins da Cunha e Silva – Universidade Estadual Paulista
Profª Drª Deusilene Souza Vieira Dall’Acqua – Universidade Federal de Rondônia
Prof. Dr. Eloi Rufato Junior – Universidade Tecnológica Federal do Paraná
Prof. Dr. Fábio Steiner – Universidade Estadual de Mato Grosso do Sul
Prof. Dr. Gianfábio Pimentel Franco – Universidade Federal de Santa Maria
Prof. Dr. Gilmei Fleck – Universidade Estadual do Oeste do Paraná
Profª Drª Girlene Santos de Souza – Universidade Federal do Recôncavo da Bahia
Profª Drª Ivone Goulart Lopes – Istituto Internazionele delle Figlie de Maria Ausiliatrice
Profª Drª Juliane Sant’Ana Bento – Universidade Federal do Rio Grande do Sul
Prof. Dr. Julio Candido de Meirelles Junior – Universidade Federal Fluminense
Prof. Dr. Jorge González Aguilera – Universidade Federal de Mato Grosso do Sul
Profª Drª Lina Maria Gonçalves – Universidade Federal do Tocantins
Profª Drª Natiéli Piovesan – Instituto Federal do Rio Grande do Norte
Profª Drª Paola Andressa Scortegagna – Universidade Estadual de Ponta Grossa
Profª Drª Raissa Rachel Salustriano da Silva Matos – Universidade Federal do Maranhão
Prof. Dr. Ronilson Freitas de Souza – Universidade do Estado do Pará
Prof. Dr. Takeshy Tachizawa – Faculdade de Campo Limpo Paulista
Prof. Dr. Urandi João Rodrigues Junior – Universidade Federal do Oeste do Pará
Prof. Dr. Valdemar Antonio Paffaro Junior – Universidade Federal de Alfenas
Profª Drª Vanessa Bordin Viera – Universidade Federal de Campina Grande
Profª Drª Vanessa Lima Gonçalves – Universidade Estadual de Ponta Grossa
Prof. Dr. Willian Douglas Guilherme – Universidade Federal do Tocantins

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP) (eDOC BRASIL, Belo Horizonte/MG)

P312 Patologia [recurso eletrônico]: doenças bacterianas e fúngicas /
Organizadora Yvanna Carla de Souza Salgado. – Ponta Grossa
(PR): Atena Editora, 2019.

Formato: PDF

Requisitos de sistema: Adobe Acrobat Reader

Modo de acesso: World Wide Web

Inclui bibliografia

ISBN 978-85-7247-199-2

DOI 10.22533/at.ed.992191803

1. Bacteriologia. 2. Fungos patogênicos. 3. Medicina. 4. Patologia.
I. Salgado, Yvanna Carla de Souza.

CDD 616.9

Elaborado por Maurício Amormino Júnior – CRB6/2422

O conteúdo dos artigos e seus dados em sua forma, correção e confiabilidade são de
responsabilidade exclusiva dos autores.

2019

Permitido o download da obra e o compartilhamento desde que sejam atribuídos créditos aos
autores, mas sem a possibilidade de alterá-la de nenhuma forma ou utilizá-la para fins comerciais.

www.atenaeditora.com.br

APRESENTAÇÃO

No volume III da coleção Patologia intitulado: Doenças Bacterianas e fúngicas, apresentamos em capítulos, diversos artigos de pesquisas realizadas em diferentes regiões. A temática contempla a pesquisa básica que inclui estudos sobre os agentes infecciosos, dados epidemiológicos, diagnósticos e tratamentos, bem como temáticas correlacionadas.

O crescimento destas infecções se caracteriza como um grave problema de saúde pública, em especial pelo aumento da resistência microbológica aos tratamentos disponíveis. Neste sentido, é extremamente importante que os profissionais que atuam na área da saúde conheçam os agentes infecciosos, suas características, seus agravos, suas incidências regionais e sistemas de prevenção e tratamento.

A multidisciplinaridade dos trabalhos apresentados tem como objetivo explorar a produção de conhecimentos sobre as infecções relevantes no Brasil, tais como a sífilis, a tuberculose, hanseníase, infecções fúngicas, entre outras.

A obra é fruto do esforço e dedicação das pesquisas dos autores e colaboradores de cada capítulo e da Atena Editora em elaborar este projeto de disseminação de conhecimento e da pesquisa brasileira. Espero que este livro possa somar conhecimentos e permitir uma visão crítica e contextualizada; além de inspirar os leitores a contribuírem com pesquisas para a promoção de saúde e bem estar social.

Yvanna Carla de Souza Salgado

SUMÁRIO

CAPÍTULO 1	1
O PRÉ-NATAL COMO FERRAMENTA NA PREVENÇÃO DA SÍFILIS CONGÊNITA: UMA REVISÃO INTEGRATIVA DA LITERATURA	
<i>Lorena Sophia Cadete de Almeida Lemos Vilela</i>	
<i>Gisélia Santos de Souza</i>	
<i>Barbara Melo Vasconcelos</i>	
<i>Carolayne Rodrigues Gama</i>	
<i>Larissa Suzana de Medeiros Silva</i>	
<i>Nathália Lima da Silva</i>	
<i>Raíssa Fernanda Evangelista Pires dos Santos</i>	
<i>Luana Carla Gonçalves Brandão Santos</i>	
<i>Karol Bianca Alves Nunes Ferreira</i>	
<i>Alessandra Nascimento Pontes</i>	
<i>Mariana Gomes de Oliveira</i>	
<i>Tânia Kátia de Araújo Mendes</i>	
<i>Thycia Maria Gama Cerqueira</i>	
<i>Keila Cristina Pereira do Nascimento Oliveira</i>	
<i>Maria Luiza de Azevedo Garcia</i>	
<i>Beatriz Santana de Souza Lima</i>	
<i>Hulda Alves de Araújo Tenório</i>	
<i>Marilúcia Mota de Moraes</i>	
<i>Luciana da Silva Viana</i>	
DOI 10.22533/at.ed.9921918031	
CAPÍTULO 2	8
EVOLUÇÃO DECENAL DE SÍFILIS EM GESTANTES NO ESTADO DA BAHIA, BRASIL	
<i>Nilse Querino</i>	
<i>Lucas Carvalho Meira</i>	
<i>Mariana dos Santos Nascimento</i>	
<i>Emmanuelle Gouveia Oliveira</i>	
<i>Bethânia Rêgo Domingos</i>	
<i>Larissa Silva Martins Brandão</i>	
DOI 10.22533/at.ed.9921918032	
CAPÍTULO 3	12
INCIDÊNCIA DE SÍFILIS EM GESTANTES DO DISTRITO SANITÁRIO V DO RECIFE DURANTE O ANO DE 2017	
<i>Liniker Scolfild Rodrigues da Silva</i>	
<i>Camila Mendes da Silva</i>	
<i>Karla Erika Gouveia Figueiredo</i>	
<i>Cristina Albuquerque Douberin</i>	
<i>Cybelle dos Santos Silva</i>	
<i>Silas Marcelino da Silva</i>	
<i>Jailson de Barros Correia</i>	
DOI 10.22533/at.ed.9921918033	
CAPÍTULO 4	23
ANÁLISE DE CASOS DE SÍFILIS CONGÊNITA EM UM HOSPITAL GERAL DE RECIFE- PE	
<i>Glayce Kelly Santos Silva</i>	
<i>Amanda Katlin Araújo Santos</i>	
<i>Ana Paula dos Santos Silva</i>	
<i>Anderson Alves da Silva Bezerra</i>	

Beatriz Mendes Neta
Camila Ingrid da Silva Lindozo
Ezequiel Moura dos Santos
Fernanda Alves de Macêdo
Gislainy Thais de Lima Lemos
Luan Kelwyny Thaywã Marques da Silva
Lucas Chalegre da Silva
Jabes dos Santos Silva
Juliana Beatriz Silva Pereira
Maria Caroline Machado
Marcielle dos Santos Santana
Mirelly Ferreira Lima
Nayane Nayara do Nascimento Galdino
Ramiro Gedeão de Carvalho
Roana Caroline Bezerra dos Santos
Rosival Paiva de Luna Júnior
Silvia Maria de Luna Alves
Sidiane Barros da Silva
Wellington Francisco Pereira da Silva
Maria da Conceição Cavalcante Lira
Viviane de Araújo Gouveia

DOI 10.22533/at.ed.9921918034

CAPÍTULO 5 31

PADRÃO ESPACIAL DA SÍFILIS CONGÊNITA NO ESTADO DE PERNAMBUCO, 2012 – 2017

Amanda Priscila de Santana Cabral Silva
Eliane Rolim de Holanda
Roberta de Souza Pereira da Silva Ramos
Vânia Pinheiro Ramos

DOI 10.22533/at.ed.9921918035

CAPÍTULO 6 41

PANORAMA DA SÍFILIS CONGÊNITA EM JUAZEIRO DO NORTE DE 2013 A 2017

Evanússia de Lima
David Antônio da Silva Marrom
Cristiana Linhares Ribeiro Alencar
Cicero Alexandre da Silva
Kelvia Guedes Alves Lustosa
Liliana Linhares Ribeiro Brito Coutinho
Francimones Rolim Albuquerque
Maria Nizete Tavares Alves

DOI 10.22533/at.ed.9921918036

CAPÍTULO 7 51

ABORDAGEM DA SÍFILIS CONGÊNITA NO MUNICÍPIO DO PAULISTA: UM RELATO DE EXPERIÊNCIA

Juliane Raquel Miranda de Santana
Isabô Ângelo Beserra
Yasmim Talita de Moraes Ramos
Maria Isabelle Barbosa da Silva Brito
Jéssica Emanuela Mendes Morato
Lays Hevécia Silveira de Farias
Rafaely Marcia Santos da Costa
Angelica Xavier da Silva
Leônia Moreira Trajano
Julianne Damiana da Silva Vicente

Isabela Nájela Nascimento da Silva

Ana Márcia Drechsler Rio

DOI 10.22533/at.ed.9921918037

CAPÍTULO 8 57

DISTRIBUIÇÃO ESPACIAL DOS CASOS NOVOS DE HANSENÍASE EM UM ESTADO HIPERÊNDEMICO DO NORDESTE DO BRASIL

Celivane Cavalcanti Barbosa

Cristine Vieira do Bonfim

Cintia Michele Gondim de Brito

Andrea Torres Ferreira

André Luiz Sá de Oliveira

José Luiz Portugal

Zulma Maria de Medeiros

DOI 10.22533/at.ed.9921918038

CAPÍTULO 9 68

ANÁLISE EPIDEMIOLÓGICA DE PACIENTES COM HANSENÍASE EM ALAGOAS ENTRE OS ANOS DE 2014 A 2016

Aldenyelle Rodrigues de Albuquerque

José Victor de Mendonça Silva

Everly Santos Menezes

Luana Karen Correia dos Santos

Susana Paiva Oliveira

Mikael Adalberto dos Santos

Carolinne de Sales Marques

DOI 10.22533/at.ed.9921918039

CAPÍTULO 10 78

ESTRATÉGIA DE DESENHO CASO-CONTROLE PARA INVESTIGAR ASSOCIAÇÃO GENÉTICA NA HANSENÍASE EM UMA POPULAÇÃO ALAGOANA

Everly Santos Menezes

José Victor de Mendonça Silva

Luana Karen Correia dos Santos

Susana Paiva Oliveira

Aldenyelle Rodrigues de Albuquerque

Mikael Adalberto dos Santos

Walcelia Oliveira dos Santos

Jaqueline Fernandes Lopes

Carolinne de Sales Marques

DOI 10.22533/at.ed.99219180310

CAPÍTULO 11 90

AÇÃO DE BUSCA ATIVA “ DIA DO ESPELHO”: ESTRATÉGIA PARA DETECÇÃO DOS CASOS NOVOS DE HANSENÍASE NA CIDADE DO RECIFE: RELATO DE EXPERIÊNCIA

Morgana Cristina Leôncio de Lima

Sâmmea Grangeiro Batista

Ariane Cristina Bezerra Silva Martins

Randal de Medeiros Garcia

Mecciene Mendes Rodrigues

Ana Sofia Pessoa da Costa Carrarini

Eliane Germano

Jailson de Barros Correia

DOI 10.22533/at.ed.99219180311

CAPÍTULO 12 95

MORHAN PERNAMBUCO: AÇÕES EM PROL DO COMBATE À HANSENÍASE EM RECIFE E REGIÃO METROPOLITANA NOS ANOS DE 2016, 2017 E 2018

Mayara Ferreira Lins dos Santos
Randal de Medeiros Garcia
Raphaela Delmondes do Nascimento
Danielle Christine Moura dos Santos
Dara Stephany Alves Teodório
Emília Cristiane Matias de Albuquerque
Giovana Ferreira Lima
Júlia Rebeka de Lima
Marianna Siqueira Reis e Silva
Nataly Lins Sodré

DOI 10.22533/at.ed.99219180312

CAPÍTULO 13 98

QUIMIOCINAS E CITOCINAS EM SORO DE PACIENTES COM HANSENÍASE ATUAM COMO MARCADORES SOROLÓGICOS NAS REAÇÕES HANSÊNICAS

Jamile Leão Rêgo
Nadja de Lima Santana
Paulo Roberto Lima Machado
Léa Cristina de Carvalho Castellucci

DOI 10.22533/at.ed.99219180313

CAPÍTULO 14 116

FARMACODERMIA GRAVE SECUNDÁRIA À POLIQUIMIOTERAPIA PARA HANSENÍASE: RELATO DE CASO

Gabriela Belmonte Dorilêo
Vanessa Evelyn Nonato de Lima
Ackerman Salvia Fortes
Isabelle Cristyne Flávia Goulart de Pontes
Letícia Rossetto da Silva Cavalcante
Luciana Neder

DOI 10.22533/at.ed.99219180314

CAPÍTULO 15 121

O IMPACTO DA TUBERCULOSE COMO UMA DOENÇA NEGLIGENCIADA NO ESTADO DE PERNAMBUCO

Hérica Tavares Milhomem
Aline Alves da Silva Santos
Débora Kathuly da Silva Oliveira
Déborah Tavares Milhomem
Fernanda Chini Alves
Maria Eduarda dos Santos
Maria Carolina de Albuquerque Wanderley
Roberta Luciana do Nascimento Godone

DOI 10.22533/at.ed.99219180315

CAPÍTULO 16 129

TUBERCULOSE PULMONAR: PERFIL EPIDEMIOLÓGICO DO SERTÃO PERNAMBUCANO, BRASIL

Marília Mille Remígio da Costa
David Henrique Vieira Vilaça
Ana Ividy Andrada Diniz
Cícera Amanda Mota Seabra

Edilberto Costa Souza
Ana Valéria de Souza Tavares
Almi Soares Cavalcante
Talles de Araújo Andrade
Nathália Hevén de Lima Feitosa
Kaio Teixeira de Araujo
Thaise de Abreu Brasileiro Sarmiento
Emanuel Victor Cordeiro da Costa Silva

DOI 10.22533/at.ed.99219180316

CAPÍTULO 17 134

MONITORAMENTO DOS CASOS DE TUBERCULOSE RESISTENTE NO MUNICÍPIO DO RECIFE-PE, 2015-2018

Ariane Cristina Bezerra Silva Martins
Silvana Carvalho Cornélio Lira
Mônica Rita da Silva Simplício
Morgana Cristina Leôncio Lima
Ana Sofia Pessoa da Costa Carrarine
Maria Eduarda Moraes Lins
Amanda Queiroz Teixeira
Thaís Patrícia de Melo Bandeira
Eliane Germano
Jailson de Barros Correia

DOI 10.22533/at.ed.99219180317

CAPÍTULO 18 142

AÇÕES CONTINGENCIAIS PARA ENFRENTAMENTO DA TUBERCULOSE NA POPULAÇÃO PRIVADA DE LIBERDADE. RECIFE/PE

Ariane Cristina Bezerra Silva Martins
Silvana Carvalho Cornélio Lira
Sâmmea Grangeiro Batista
Morgana Cristina Leôncio de Lima
Ana Sofia Pessoa da Costa Carrarine
Jailson de Barros Correia

DOI 10.22533/at.ed.99219180318

CAPÍTULO 19 151

ESTUDO DESCRITIVO DOS CASOS DE TUBERCULOSE NOTIFICADOS DO MUNICÍPIO DO PAULISTA, 2007- 2017

Isabô Ângelo Beserra
Yasmim Talita de Moraes Ramos
Maria Isabelle Barbosa da Silva Brito
Jéssica Emanuela Mendes Morato
Juliane Raquel Miranda de Santana
Lays Hevécia Silveira de Farias
Rafaely Marcia Santos da Costa
Angelica Xavier da Silva
Weinar Maria de Araújo
Dayane da Rocha Pimentel

DOI 10.22533/at.ed.99219180319

CAPÍTULO 20 160

PERCEÇÃO DE PACIENTES COM TUBERCULOSE SOBRE SUA FORMA MULTIRRESISTENTE:
“A LUZ TÍSICA DO MUNDO”

Juliana de Barros Silva
Kátia Carola Santos Silva
Gilson Nogueira Freitas
Mariana Boulitreau Siqueira Campos Barros
Solange Queiroga Serrano
Magaly Bushatsky

DOI 10.22533/at.ed.99219180320

CAPÍTULO 21 171

PROCESSO DE ENFERMAGEM A PACIENTE ACOMETIDA POR TUBERCULOSE URINARIA

Raquel da Silva Cavalcante
Alessandra Maria Sales Torres
Dayana Cecilia de Brito Marinho
Débora Maria da Silva Xavier
Gilson Nogueira Freitas
Hemelly Raially de Lira Silva
Isabela Lemos da Silva
Larissa Farias Botelho
Leidyenne Soares Gomes
Marcielle dos Santos Santana
Nivea Alane dos Santos Moura
Rayara Medeiros Duarte Luz
Viviane de Araújo Gouveia

DOI 10.22533/at.ed.99219180321

CAPÍTULO 22 178

IMPORTÂNCIA DO DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL EM CASOS DE TUBERCULOSE MAMÁRIA

Hérica Tavares Milhomem
Aline Alves da Silva Santos
Débora Kathuly da Silva Oliveira
Déborah Tavares Milhomem
Fernanda Chini Alves
Maria Eduarda dos Santos
Maria Carolina de Albuquerque Wanderley
Roberta Luciana do Nascimento Godone

DOI 10.22533/at.ed.99219180322

CAPÍTULO 23 184

TUBERCULOSE NA PÁLPEBRA: UM RELATO DE CASO

Roseline Carvalho Guimarães
Aline Barbosa Pinheiro Bastos
Francine Ribeiro Alves Leite
Samuel Carvalho Guimarães
Emanoella Pessoa Angelim Guimarães
Carlos André Mont'Alverne Silva
Isabela Ribeiro Alves Leite Dias

DOI 10.22533/at.ed.99219180323

CAPÍTULO 24 194

FREQUÊNCIA DAS MICOBACTÉRIAS NÃO TUBERCULOSAS NO PERÍODO DE 2015 A 2017 NO ESTADO DE SERGIPE

Fabiana Cristina Pereira de Sena Nunes
Karenn Nayane Machado Guimarães
Livia Maria do Amorim Costa Gaspar
Regivaldo Melo Rocha

DOI 10.22533/at.ed.99219180324

CAPÍTULO 25 198

FATORES QUE PREDISPÕEM A MENINGITE BACTERIANA NO PERÍODO NEONATAL

Maryana de Moraes Frota Alves
Ana Maria Fernandes Menezes
Atília Vanessa Ribeiro da Silva
Joana Magalhães Santos

DOI 10.22533/at.ed.99219180325

CAPÍTULO 26 204

ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS DA LEPTOSPIROSE EM RONDÔNIA NO PERÍODO DE 2014 A 2017

Lucas Justo Sampaio
Alice Soares de Souza

DOI 10.22533/at.ed.99219180326

CAPÍTULO 27 208

PANCREATITE AGUDA EM PACIENTE COM LEPTOSPIROSE

Mariana Ayres Henrique Bragança
Caroline Nascimento Maia
Walleska Karla de Aguiar e Lemes Faria

DOI 10.22533/at.ed.99219180327

CAPÍTULO 28 213

LEPTOSPIROSE CANINA POSSÍVEL CAUSA DE SÍNDROME DA ANGÚSTIA RESPIRATÓRIA AGUDA EM CUIDADOR DE CÃES

Mariana Ayres Henrique Bragança
Caroline Nascimento Maia
Mariana Pinheiro Alves Vasconcelos
Delma Conceição Pereira das Neves
Gladson Denny Siqueira
Stella Ângela Tarallo Zimmerli

DOI 10.22533/at.ed.99219180328

CAPÍTULO 29 217

ESTRATÉGIA EFICAZ PARA O ENFRENTAMENTO DO TRACOMA NO ESTADO DO CEARÁ

Vivian da Silva Gomes
Wagner Robson Germano Sousa
Maria Olga Alencar

DOI 10.22533/at.ed.99219180329

CAPÍTULO 30 230

MANEJO E ANTIBIOTICOTERAPIA EM PNEUMONIA ADQUIRIDA NA COMUNIDADE: RELATO DE CASO

Bárbara Mayã Austregésilo de Alencar
Marconi Edson Maia Júnior
Tatiana Leal Marques
Kátia Mireille Austregésilo de Andrade Alencar

DOI 10.22533/at.ed.99219180330

CAPÍTULO 31 232

AValiação bacteriológica em amostras de “AÇAÍ NA TIGELA” comercializadas no município de Caruaru – PE, Brasil

Vanessa Maranhão Alves Leal
João Pedro Souza Silva
Andrea Honorio Soares
Eduardo da Silva Galindo
Agenor Tavares Jácome Júnior

DOI 10.22533/at.ed.99219180331

CAPÍTULO 32 240

ACTINOMICOSE CEREBRAL: QUESTIONAMENTOS DIANTE DE UMA EVOLUÇÃO CLÍNICA DE 10 ANOS

Vinícius Fernando Alves Carvalho
Nathalie Serejo Silveira Costa
Nathália Luísa Carlos Ferreira
Iza Maria Fraga Lobo
Angela Maria da Silva

DOI 10.22533/at.ed.99219180332

CAPÍTULO 33 249

DOENÇA DE JORGE LOBO: UMA REVISÃO INTEGRATIVA

Marília Mille Remígio da Costa
David Henrique Vieira Vilaça
Ana Ividy Andrada Diniz
Cícera Amanda Mota Seabra
Edilberto Costa Souza
Ana Valéria de Souza Tavares
Almi Soares Cavalcante
Talles de Araújo Andrade
Emanuel Victor Cordeiro da Costa Silva

DOI 10.22533/at.ed.99219180333

CAPÍTULO 34 253

IN VITRO AND IN SILICO ANALYSIS OF THE MORIN ACTION MECHANISM IN YEAST OF THE *Cryptococcus neoformans* COMPLEX

Vivianny Aparecida Queiroz Freitas
Andressa Santana Santos
Carolina Rodrigues Costa
Hildene Meneses e Silva
Thaís Cristina Silva
Amanda Alves de Melo
Fábio Silvestre Ataídes
Benedito Rodrigues da Silva Neto
Maria do Rosário Rodrigues Silva

CAPÍTULO 35 263

INVESTIGAÇÃO EPIDEMIOLÓGICA INÉDITA DE COCCIDIOIDOMICOSE NO SERTÃO PERNAMBUCANO

Adna Maris de Siqueira Martins
Ana Maria Parente Brito
Flávia Silvestre Outtes Wanderley
Kamila Thaís Marcula Lima
Karla Millene Sousa Lima Cantarelli
Maria José Mourato Cândido Tenório

DOI 10.22533/at.ed.99219180335

CAPÍTULO 36 267

ANÁLISE DA PRODUÇÃO CIENTÍFICA SOBRE *Candida auris*

Davi Porfirio da Silva
Igor Michel Ramos dos Santos
Rossana Teotônio de Farias Moreira

DOI 10.22533/at.ed.99219180336

CAPÍTULO 37 281

ANTIMICROBIAL EFFECT OF *Rosmarinus officinalis* LINN ESSENTIAL OIL ON PATHOGENIC BACTERIA IN VITRO

Evalina Costa de Sousa
Alexandra Barbosa da Silva
Krain Santos de Melo
Iriani Rodrigues Maldonade
Eleuza Rodrigues Machado

DOI 10.22533/at.ed.99219180337

CAPÍTULO 38 296

PROBLEMAS RESPIRATÓRIOS EM AGRICULTORES NA UBS DE NATUBA MUNICÍPIO DE VITÓRIA DE SANTO ANTÃO-PE

Glauce Kelly Santos
Amanda katlin Araújo Santos
Angélica Gabriela Gomes da Silva
Beatriz Mendes Neta
Camila Ingrid da Silva Lindozo
Fernanda Alves de Macêdo
Hérica Lúcia Da Silva
Jordy Alisson Barros dos Santos
Juliana Beatriz Silva Pereira
Luan Kelwyny Thaywã Marques da Silva
Maria Caroline Machado Serafim
Nayane Nayara do Nascimento Gaudino
Ramiro Gedeão de Carvalho
Roana Carolina Bezerra dos Santos
Robson Cruz Ramos da Silva
Rosival Paiva de Luna Júnior
Talita Rafaela da Cunha Nascimento
Vivian Carolayne de Matos Gomes
Sidiane Barros da Silva
Wellington Francisco Pereira da Silva
Maria da Conceição Cavalcanti de Lira

SOBRE A ORGANIZADORA..... 304

QUIMIOCINAS E CITOCINAS EM SORO DE PACIENTES COM HANSENÍASE ATUAM COMO MARCADORES SOROLÓGICOS NAS REAÇÕES HANSÊNICAS

Jamile Leão Rêgo

Universidade Federal da Bahia, Serviço de Imunologia do Hospital Universitário Professor Edgard Santos
Salvador – Bahia

Nadja de Lima Santana

Universidade Federal da Bahia, Serviço de Imunologia do Hospital Universitário Professor Edgard Santos
Salvador – Bahia

Paulo Roberto Lima Machado

Universidade Federal da Bahia, Serviço de Imunologia do Hospital Universitário Professor Edgard Santos
Salvador – Bahia

Léa Cristina de Carvalho Castellucci

Universidade Federal da Bahia, Serviço de Imunologia do Hospital Universitário Professor Edgard Santos
Salvador – Bahia

RESUMO: A hanseníase é uma doença infecciosa crônica causada pelo *Mycobacterium leprae*, cujo espectro clínico e imunológico pode acarretar morbidades, causando impactos na saúde pública. O desenvolvimento de reações hansênicas é uma das principais complicações da hanseníase. As reações são eventos inflamatórios agudos que podem ser divididos em tipo 1 (RR) e tipo 2 (ENH), podendo causar

dano nervoso e incapacidades. O objetivo deste estudo foi avaliar a produção espontânea de marcadores imunológicos no soro de pacientes com hanseníase com e sem reações hansênicas comparando-os com controles sadios para validar estas moléculas como biomarcadores sanguíneos de reações. Citocinas e quimiocinas foram medidas em soro por ELISA sanduíche em um corte transversal de 52 pacientes com hanseníase assim divididos: 17 indivíduos sem reação hansênica (SR); 22 indivíduos com reação tipo 1 (RR) e 13 com reação tipo 2 (ENH). Além desses foram recrutados 30 controles sem a doença. Houve diferenças significantes na produção das citocinas IL-6, IL-1 β , IL-12p40 e IL-17, assim como das quimiocinas CCL2, CCL3, CCL4, CXCL-9 e IL-8 entre indivíduos com hanseníase (N=52) e controles sem a doença ($p \leq 0,05$). Na comparação estratificada por grupos de pacientes com e sem reações hansênicas e controles, as principais diferenças observadas foram entre indivíduos com ENH e controles, com aumento significativo de IL-12p40, IL-10, IL-6, CCL3, CCL4, CXCL-9 e IL-8 ($p \leq 0,05$). Nossos dados reforçam uma resposta imune exacerbada na hanseníase e episódios reacionais com importante produção de citocinas e quimiocinas ativadas por antígenos bacilares fragmentados, causando uma intensa inflamação refletida de forma sistêmica.

PALAVRAS-CHAVE: Hanseníase, reações

ABSTRACT: Leprosy is a chronic infectious disease caused by *Mycobacterium leprae*, whose clinical and immunological spectrum can cause morbidities, impacting on public health. The development of leprosy reactions is one of the main complications of leprosy. Reactions are acute inflammatory events that can be divided into type 1 (RR) and type 2 (ENH), which can cause nerve damage and disability. The objective of this study was evaluating the spontaneous production of immunological markers in the serum of leprosy patients with and without leprosy reactions, comparing with healthy controls to validate these molecules as blood biomarkers of reactions. Cytokines and chemokines were measured in serum by sandwich ELISA in a cross section of 52 patients with leprosy divided as follows: 17 individuals without reactions (SR); 22 individuals with type 1 reactions (RR) and 13 with type 2 reactions (ENL). In addition, 30 health controls were enrolled. There were significant differences in the production of cytokines IL-6, IL-1 β , IL-12p40 and IL-17, and chemokines CCL2, CCL3, CCL4, CXCL-9 and IL-8 among individuals with leprosy (N = 52) and controls without the disease ($p \leq 0.05$). In the comparison stratified by groups of patients with and without reactions and controls, the main differences observed were between individuals with ENL and controls, with significant increase of IL-12p40, IL-10, IL-6, CCL3, CCL4, CXCL-9 and IL-8 ($p \leq 0.05$). Our data reinforce an exacerbated immune response in leprosy as well as reactional episodes with important production of cytokines and chemokines, activated by fragmented bacillary antigens, causing an intense inflammation systemically reflected.

KEYWORDS: Leprosy, leprosy reactions, cytokines, chemokines, serum

1 | INTRODUÇÃO

1.1 Aspectos Clínicos e Imunológicos da Hanseníase

Etiopatogênese. A hanseníase pode ser definida como uma infecção micobacteriana granulomatosa crônica que afeta principalmente a pele e os nervos periféricos, causada pelo *M. leprae*, bacilo álcool-ácido resistente (BAAR) intracelular obrigatório e que mostra tropismo para células do sistema reticuloendotelial e sistema nervoso periférico (células de Schwann). O *M. leprae* foi identificado pelo médico norueguês Gerhard Armauer Hansen em 1873 e, portanto, é também chamado bacilo de Hansen. Essa predileção por células de Schwann é explicada pela ligação específica ao domínio G da cadeia laminina- $\alpha 2$, que é expressa especificamente na lâmina basal de nervos periféricos (Shimoji, Ng et al. 1999). O dano neural, reconhecido por muitos autores como a complicação mais séria da hanseníase, é iniciado pela infecção e acompanhado por uma série de eventos imunológicos, cuja evolução e sequelas frequentemente se estendem por muitos anos após a cura do processo infeccioso. A lesão do nervo é a marca registrada da infecção por *M. leprae*, que

resulta da invasão do bacilo nas células de Schwann do sistema nervoso periférico e é responsável pela maior parte das deformidades e incapacidades desta doença. Embora os pacientes possam ser curados da infecção pela poliquimioterapia (PQT), as sequelas imunopatológicas responsáveis pelas deformidades características da hanseníase podem continuar durante e mesmo após a terapia antimicrobiana.

Mecanismos de transmissão da hanseníase. Acredita-se que a transmissão da hanseníase ocorra por contato estreito e prolongado entre um indivíduo susceptível e um paciente bacilo-infectado não tratado através da inalação dos bacilos contidos na secreção nasal ou gotículas de *Flügge*. A principal via de transmissão é a mucosa nasal (Shepard 1962; Job 1990; Job et al. 2008; Martins et al. 2010). Meios de transmissão como sangue, transmissão vertical, leite materno e picadas de insetos, também são possíveis (Pedley 1967; Melsom et al. 1981; Bona et al. 1985; Santos et al. 2001). Uma vez que o patógeno penetra numa célula, a replicação prossegue lentamente até que as células T reconheçam os antígenos micobacterianos iniciando uma reação inflamatória crônica que induz uma pronunciada resposta imune celular nos indivíduos acometidos e que afeta principalmente a pele, ramos nervosos periféricos, mucosa do trato respiratório superior e olhos (Eichelmann K. 2013; Lastória e de Abreu 2014).

Classificação das formas clínicas. Várias classificações foram propostas para a hanseníase ao longo dos anos. A classificação de Madrid, estabelecida no “International Leprosy Congress”, realizada em Madrid em 1953, é baseada nas características clínicas e no resultado de esfregaços cutâneos, dividindo a hanseníase em dois grupos, sendo um imunologicamente instável: indeterminados e *borderlines*, e o outro grupo formado por dois tipos polares estáveis: tuberculóide e lepromatosa (Languillon e Carayon 1986; Lastória e Abreu 2014).

O sistema de classificação de Ridley & Jopling (1962,1966) utiliza o conceito de hanseníase espectral com base em critérios clínicos, imunológicos, histopatológicos e bacteriológicos (Ridley e Jopling 1962; Ridley e Jopling 1966). Inclui dois tipos polares, estáveis e mutuamente excludentes: tuberculóide (TT) e lepromatosa (LL) e o grupo *borderline* [*borderline*-tuberculóide, (BT); *borderline*-*borderline*, (BB); e *borderline*-lepromatosa, (BL)], bem como a forma indeterminada, fase inicial, não granulomatosa da doença.

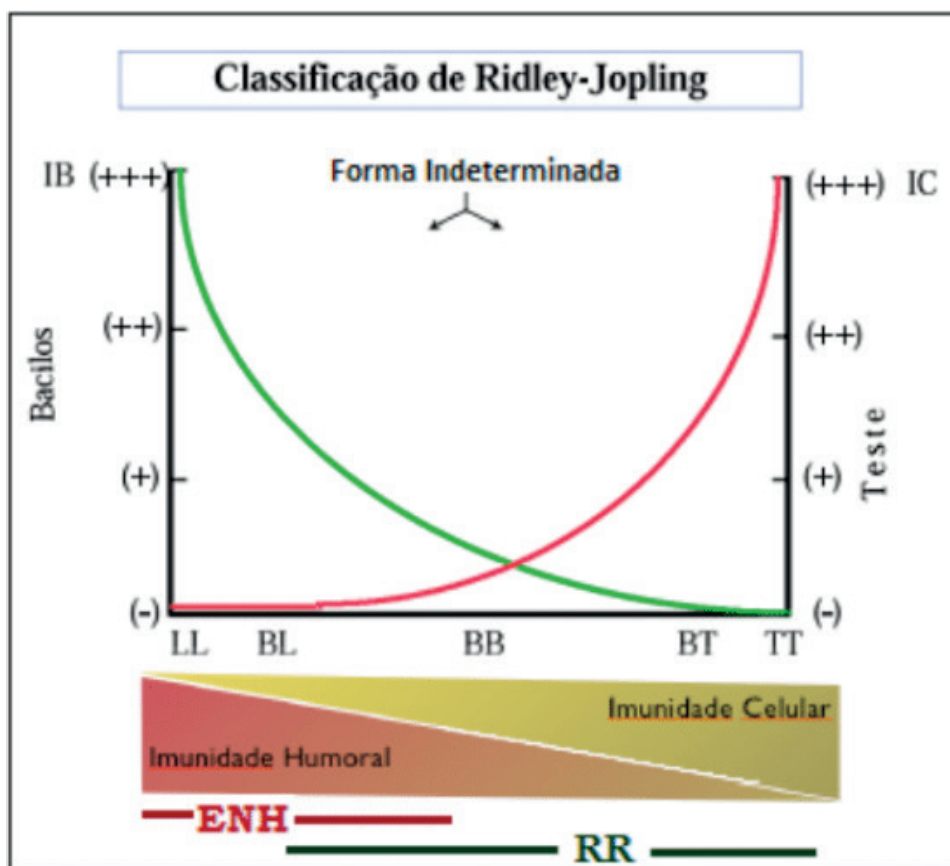


Figura 1- Espectro da Classificação da hanseníase segundo Ridley- Jopling

Fonte: (Goulart, Penna et al. 2002) – adaptado. Espectro clínico da hanseníase: a imunidade celular (IC) medida pelo teste de Mitsuda é inversamente proporcional à carga bacilar, medida pelo índice baciloscópico (IB). O esquema demonstra o perfil espectral da doença e está baseado na classificação de Ridley e Jopling: TT (tuberculóide), BT (borderline-tuberculóide), BB (borderline-borderline), BL (borderline-lepromatosa), LL (lepromatosa). Estão incluídos aspectos da resposta imune Th1 e Th2 do paciente e os episódios reacionais RR (reação reversa) e ENH (eritema nodoso Hansênico).

Casos indeterminados são considerados como representantes da fase inicial da doença. Estes casos instáveis eventualmente se movem em direção a um dos polos, mas a progressão pode ser interrompida com o tratamento e uma cura é possível. A forma lepromatosa é considerada como sendo a extremidade dinâmica, progressiva, sistêmica e infecciosa do espectro. A baciloscopia será positiva e a reação de Mitsuda (teste de lepromina intradérmica) será negativa devido à ausência de imunidade específica mediada por células. A hanseníase tuberculóide (TT) é estável, raramente contagiosa e pode até ser autolimitante. O teste de Mitsuda é positivo nesses pacientes, a doença é localizada, onde há uma vigorosa resposta celular, poucos bacilos e lesões limitadas. A baciloscopia geralmente é negativa (Goulart, Penna et al. 2002; Lastória e de Abreu 2014).

A classificação mais utilizada atualmente é de RIDLEY e JOPLING, de 1966, devido esta classificação ser considerada mais completa. Em 1982, a OMS, com fins operacionais e terapêuticos, estabeleceu uma classificação simplificada baseada no índice bacilar (IB). De acordo com esta classificação, a hanseníase foi dividida em paucibacilar (PB) e multibacilar (MB), e os pacientes PB são aqueles que têm um IB

inferior a 2+ e os pacientes com MB são aqueles com IB superior ou igual a 2+ (WHO 1982). Em 1988, nos casos em que o exame de microscopia de esfregaço de pele está indisponível, a OMS recomendou o uso de uma classificação puramente clínica, estabelecendo como casos PB aqueles pacientes com até cinco lesões cutâneas e / ou apenas um tronco nervoso envolvido, enquanto casos MB são aqueles com mais de cinco lesões cutâneas e / ou mais de um tronco nervoso envolvido (WHO 1988). No entanto, quando o exame de microscopia de esfregaço de pele está disponível, os pacientes com resultados positivos são considerados MB, independentemente do número de lesões. Assim, os pacientes TT e BT indeterminados estão incluídos no grupo PB. O grupo MB inclui BB, BL, LL (Lastória e de Abreu 2014).

Imunopatologia. A hanseníase é causada por uma única espécie do microrganismo, no entanto diferenças do hospedeiro relativas à suscetibilidade à infecção resultam em diferenças importantes na gravidade da expressão da doença. Após sua entrada no macrófago, o *M. leprae* induz a produção de TNF, IL-12, IL-10 e TGF- β 1. A IL-10 e TGF- β 1 desativam os próprios macrófagos, aumentam a proliferação bacilar e contrapõem os efeitos do TNF, IFN- γ e IL-12 com predomínio de resposta Th2 na forma LL (Goulart et al. 1996). Estudos imunohistoquímicos revelam que nos granulomas LL, as células TCD8+ estão misturadas com macrófagos e células TCD4+ e podem atuar suprimindo a resposta imune mediada por células (Sieling et al. 1993) com o predomínio de resposta Th2 e de citocinas do tipo 2, como IL-4, IL-5 e IL-10. Nos indivíduos *borderlines* (BT, BB e BL), a progressiva redução da resposta imune celular é acompanhada por lesões de pele e nervos mais numerosas, aumento da carga bacilar e dos níveis de anticorpos (Ottenhoff 1994). A imunidade humoral está presente nas formas LL e BL, com altos títulos de anticorpos específicos contra o glicolipídeo-fenólico 1 (PGL-1), antígeno específico do *M. leprae*, sem, contudo, conferir proteção significativa, pois os indivíduos seguem com disseminação bacilar (Goulart, Penna et al. 2002). Na extremidade oposta do espectro da doença, a forma tuberculóide (TT), há predomínio de resposta Th1 e produção de citocinas tais como IL-2, IFN- γ , TNF, IL-1 β entre outras (Kindler et al. 1989; Silva 1989). Macrófagos sob a influência dessas citocinas, juntamente com os linfócitos, formam o granuloma nas lesões (Roach et al. 2002), ricos em células T CD4+ por dentro e em células T CD8+ na área externa que o envolve, resultando em intensa atividade fagocítica (Mendonça et al. 2008). Estudos mostram que ambas as respostas (Th1 e Th2) podem agir sinergicamente impedindo a proliferação bacilar, mas também podem se tornar lesivas ao organismo, causando lesões cutâneas e neurais, na ausência de fatores regulatórios (Foss 1997; Sampaio e Sarno 1998).

Estados Reacionais. Durante todo o curso natural da doença, os pacientes também podem desenvolver complicações clínicas, como as reações hansênicas. Tais reações são episódios agudos localizados ou sistêmicos e caracterizados por ativação / reativação intensa e súbita das respostas imunológicas / inflamatórias do hospedeiro que frequentemente afetam pele e nervos periféricos que se não diagnosticados e

tratados prontamente podem causar comprometimento irreversível da função nervosa e incapacidades permanentes (Rodrigues e Lockwood 2011; Fava et al. 2012). Os quadros reacionais podem surgir antes ou, mais frequentemente, durante ou após o tratamento. A duração e o número desses surtos reacionais dependem muitas vezes da forma clínica, bem como do índice baciloscópico inicial (BECX-BLEUMINK 1992; Kahawita 2008). Existem dois tipos principais de reações hansênicas: reação do tipo 1 ou reação reversa (RR), e reação do tipo 2 ou eritema nodoso hansênico (ENH), Figura 2. Os pacientes também podem desenvolver o fenômeno de Lúcio (FL), que também é conhecido como eritema necrosante, hanseníase lepromatosa difusa, eritema multiforme e neurite. No entanto, estes episódios representam uma pequena proporção de todos os casos de reações hansênicas. O diagnóstico dos estados reacionais é realizado através do exame físico geral e dermatoneurológico do paciente. Tais procedimentos são também fundamentais para o monitoramento do comprometimento de nervos periféricos e avaliação da terapêutica antirreacional. A identificação dos mesmos não contraindica o início do tratamento (PQT/OMS). Se os estados reacionais aparecerem durante o tratamento, este não deve ser interrompido, mesmo porque reduz significativamente a frequência e a gravidade das reações. Se forem observados após o tratamento específico para a hanseníase, não é necessário reiniciá-lo e sim iniciar a terapêutica antirreacional (M. da Saúde 2005).



Figura 2 - Aspectos da Reação Tipo 1 (RR) e Reação Tipo 2 (ENH).

Foto: Reação tipo 1 e reação tipo 2. [A] Paciente BL + Neurite e reação reversa (RR). O paciente apresenta placa eritematosa grande, de aspecto edematoso, bordas irregulares e bem definidas, revelando pequenas pápulas e placas satélites, situadas na face anterior do membro inferior. [B] Paciente apresenta a forma Lepromatosa (LL) e Eritema Nodoso hansênico (ENH): observa-se a presença de nódulos inflamatórios situados no dorso durante a reação. Nódulos inflamatórios subcutâneos simetricamente distribuídos, placas vermelhas e nódulos em conjunto com áreas de eritema e também púrpura e vesículas ocorrem em qualquer região.

Em geral observada em pacientes *borderline* após o início da terapêutica, a RR costuma ser mais precoce e ocorre, principalmente, em pacientes com as formas BT,

BB e BL (Ridley e Jopling 1966). Excepcionalmente essa reação pode ser observada na forma LL (Foss 2003; Behr e Schurr 2006). Episódios de RR acometem entre 10 e 33% dos pacientes com hanseníase e surgem, geralmente, durante o tratamento ou após o primeiro ano da alta e apresentam as seguintes características clínicas: infiltração de lesões antigas associada ao surgimento de novas lesões em forma de manchas ou placas infiltradas, eritema, dor, lesões vésico-bolhosas, ulcerações, hiperestesia, parestesia, mal estar, dor ou espessamento de nervos periféricos com perda da função sensitivo-motora e, mais raramente, febre. A imunopatogênese da RR é caracterizada pela imunidade do tipo Th1 e aumento de citocinas pró-inflamatórias, como IP-10/CXCL10, IFN- γ , IL-1, IL-2 e IL-12 (Nath et al. 2015). Os corticosteroides, drogas de escolha no tratamento, suprimem o processo inflamatório, causando diminuição das citocinas pró-inflamatórias IFN- γ e TNF, sendo de grande importância na recuperação da função nervosa depois da reação (Britton e Lockwood 2004).

As reações tipo 2 (ENH) são caracterizadas pelo surgimento abrupto de nódulos que podem variar de poucos a inúmeros, de coloração rósea, que podem evoluir para necrose nas formas mais graves do ENH. Também vêm acompanhadas de sintomatologia sistêmica relacionada ao acometimento ocular, hepático, esplênico, de linfonodos, peritônio, testículos, articulações, tendões, músculos, ossos e rins. Pode haver febre, leucocitose e, geralmente se apresentam em múltiplos episódios (Nery et al. 2006; Pocaterra et al. 2006). O uso de corticoides no tratamento da reação reversa e da talidomida para o tratamento do eritema nodoso é recomendado pela organização mundial de saúde (Guerra et al. 2004; WHO 2006; Teixeira et al. 2010).

A identificação de marcadores laboratoriais para prever a ocorrência de episódios reacionais continua sendo uma prioridade na pesquisa de hanseníase com o objetivo de prevenir sequelas irreversíveis. Vários estudos têm sido realizados com o intuito de encontrar biomarcadores relevantes no diagnóstico e ou prognóstico das reações hansênicas. CXCL10 e IL-6 tem se mostrado como potenciais marcadores plasmáticos para o diagnóstico de RR, já a imunopatogênese do ENH é bastante complexa e caracterizada pelo aumento de citocinas pró-inflamatórias tais como IFN- γ , IL-1 β , TNF, IL-6, IL-12 em indivíduos que exibem inicialmente uma resposta imune predominantemente humoral (Kahawita 2008; Lockwood et al. 2008). Pode haver leucocitose, estimulação policlonal de anticorpos, queda do produto C3d do sistema complemento e presença de imunocomplexos nos tecidos lepromatosos, caracterizando uma síndrome de imunocomplexos (Naafs 1994). As complicações das reações hansênicas têm um impacto importante sobre a saúde do paciente, juntamente com um grande estigma psicológico, social e econômico. Além disso, estas reações necessitam de tratamento em longo prazo com fármacos como corticosteroides, talidomida e agentes imunossupressores que estão associados com muitos efeitos secundários e aumento da morbidade (Walker et al. 2011; Machado et al. 2015).

2 | MATERIAIS E MÉTODOS

Participantes e coleta de sangue.

Utilizando o modelo transversal, foram selecionados 52 casos de hanseníase de ambos os sexos, com idades entre 18 e 65 anos, de dois centros ambulatoriais de referência em hanseníase da Bahia, Brasil. Os pacientes foram diagnosticados de acordo com as diretrizes do Ministério da Saúde do Brasil, que fornece um protocolo para classificação pelo escore de Ridley-Jopling e pela classificação de campo da OMS. Os indivíduos incluídos foram classificados em três grupos: pacientes sem reações de hanseníase (grupo SR), com reação tipo 1 (grupo RR) ou com reação tipo 2 (grupo ENH). Todos os pacientes leram e assinaram um termo de consentimento informado. A aprovação para o uso das amostras foi obtida do Comitê de Ética do Hospital Universitário Prof. Edgar Santos, da Universidade Federal da Bahia (número 891.963). Todos os pacientes foram tratados com a MDT/OMS. Os pacientes que estavam em terapia com esteroides, talidomida ou com qualquer outra doença sistêmica foram excluídos do estudo. Sangue foi colhido por punção venosa, coletado em tubos a vácuo sem anticoagulante e centrifugado a 20.000g por dez minutos. Amostras hemolisadas foram descartadas. O soro obtido foi armazenado a -70° até o uso. O grupo de controles sadios foi constituído por doadores de sangue que não apresentavam infecção pelo bacilo *M. leprae* nem qualquer outra doença infecciosa e possuíam resultados negativos para sorologia de: HIV, HTLV-1 e 2, HCV e HBV, além de não serem contactantes de pacientes.

Dosagem das Citocinas por Elisa.

Os níveis das citocinas IL-1 β , IL-6, IFN- γ e IL-12p40, IL-17 e IL-10 foram medidos no soro usando kits comerciais de R&D (R & D Inc., Minneapolis, MN, EUA) e (BD OptEIA™ Set human), utilizando o protocolo recomendado pelo fabricante. Para medir os níveis de TNF, foi utilizada uma técnica sanduíche ELISA de alta sensibilidade (NOVEX®, Termo Fisher, Inc), também seguindo as instruções do fabricante. A densidade óptica foi medida no espectrofotômetro a 450 nm. Os resultados foram expressos em pg/ml, com base em comparações com curvas padrão para cada kit de citocinas.

Dosagem das quimiocinas por ELISA.

Os níveis das quimiocinas IL-8, CCL3, CCL4 e CCL2, CXCL-9, CXCL-10 foram medidas no soro usando kits comerciais de R&D Systems (R&D Systems, Inc. Minneapolis, MN, USA) e BD OptEIA™ Set humana (BD Biosciences, San Jose, CA, EUA), respectivamente, de acordo com os protocolos do fabricante. A densidade óptica foi medida no espectrofotômetro a 450 nm. Os resultados foram expressos em pg/ml, com base em comparações com curvas padrão para cada kit de quimiocinas.

Análise estatística

Os resultados do ELISA foram analisados utilizando o software GraphPadPrism5. A comparação de dois grupos independentes foi realizada por meio do teste não paramétrico de Mann-Whitney. Diferenças foram consideradas estatisticamente significantes quando o valor de p foi abaixo de 0,05 ($p < 0,05$).

3 | RESULTADOS

3.1 Dosagem de Citocinas e Quimiocinas Em Soro de Pacientes Com Hanseníase e Controles Sadios.

Foram dosadas pela técnica de ELISA sanduíche um painel de citocinas (IL-6, IL1- β , IL-12p40, IL-17, TNF, INF-y e IL-10) e quimiocinas (CXCL-9, CXCL-10, CCL2, IL-8, CCL3 e CCL4) em soro de pacientes sem surto reacional, pacientes com RR, ENH e controles sadios. Os valores de p referentes a cada uma das comparações realizadas são mostrados na Tab. 1.

Citocina / Quimiocina (Soro)	Todos os Casos x Controles	ENH x Controles	RR x Controles	Sem reação x Controles	Com reação x Sem reação	ENH x RR	RR x SR	ENH x SR
Citocina								
IL-6	p = 0.047	p = 0.008	p = 0.071	p = 0.840	p = 0.107	p = 0.268	p = 0.308	p = 0.046
IL-12p40	p < 0.0001	p = 0.0003	p < 0.0001	p = 0.0007	p = 0.361	p = 0.903	p = 0.387	p = 0.496
IL-1 β	p = 0.036	p = 0.119	p = 0.013	p = 0.264	p = 0.333	p = 0.445	p = 0.252	p = 0.757
IL-17	p = 0.042	p = 0.140	p = 0.022	p = 0.024	p = 0.657	p = 0.653	p = 0.837	p = 0.525
TNF	p = 0.482	p = 0.077	p = 0.368	p = 0.321	p = 0.016	p = 0.365	p = 0.114	p = 0.033
IL-10	p = 0.887	p = 0.029	p = 0.691	p = 0.261	p = 0.062	p = 0.012	p = 0.404	p = 0.005
IFN-y	p = 0.476	p = 0.614	p = 0.297	p = 0.932	p = 0.359	p = 0.592	p = 0.374	p = 0.517
Quimiocina								
IL-8	p = 0.000	p = 0.000	p = 0.005	p = 0.247	p = 0.088	p = 0.051	p = 0.299	p = 0.032
CXCL-9	p < 0.0001	p < 0.0001	p = 0.000	p = 0.001	p = 0.119	p = 0.188	p = 0.386	p = 0.038
CXCL-10	p = 0.960	p = 0.209	p = 0.711	p = 0.076	p = 0.049	p = 0.267	p = 0.125	p = 0.047
CCL3	p = 0.028	p = 0.015	p = 0.184	p = 0.171	p = 0.932	p = 0.123	p = 0.698	p = 0.433

CCL4	p = 0.011	p = 0.002	p = 0.011	p = 0.961	p = 0.038	p = 0.657	p = 0.100	p = 0.042
CCL2	p = 0.000	p = 0.361	p = 0.002	p = 0.000	p = 0.957	p = 0.199	p = 0.457	p = 0.332

Tabela 1. Comparação das concentrações sérica de citocinas e quimiocinas entre os grupos de pacientes com hanseníase com e sem reação hansênica e os controles sem a doença.

A tabela mostra os resultados representativos do grupo de pacientes com Reação Reversa (RR) (N=22), Eritema Nodoso Hansênico (ENH) (N=13), pacientes Sem Reação (SR) (N=17) e os controles sem a doença (N=30). A concentração das moléculas do soro foi realizada por técnica de ELISA sanduíche. Resultados estatisticamente significativos, *p<0.05, **p<0.01, ***p<0.001; Teste de Mann-Whitney.

Os resultados mostram que à exceção das citocinas IFN- γ , TNF e IL-10, houve diferenças significantes na comparação entre pacientes com hanseníase e controles sem a doença, com os pacientes expressando maiores concentrações destas citocinas em relação aos controles (Figura 3). Por outro lado, na análise da produção de quimiocinas, observamos que os pacientes com hanseníase produzem mais IL-8, CXCL-9, CCL3 e CCL4 e, por outro lado, menos CCL2 em relação aos controles. Não foi observada diferença nas concentrações de CXCL-10 nessa comparação geral (Figura 4).

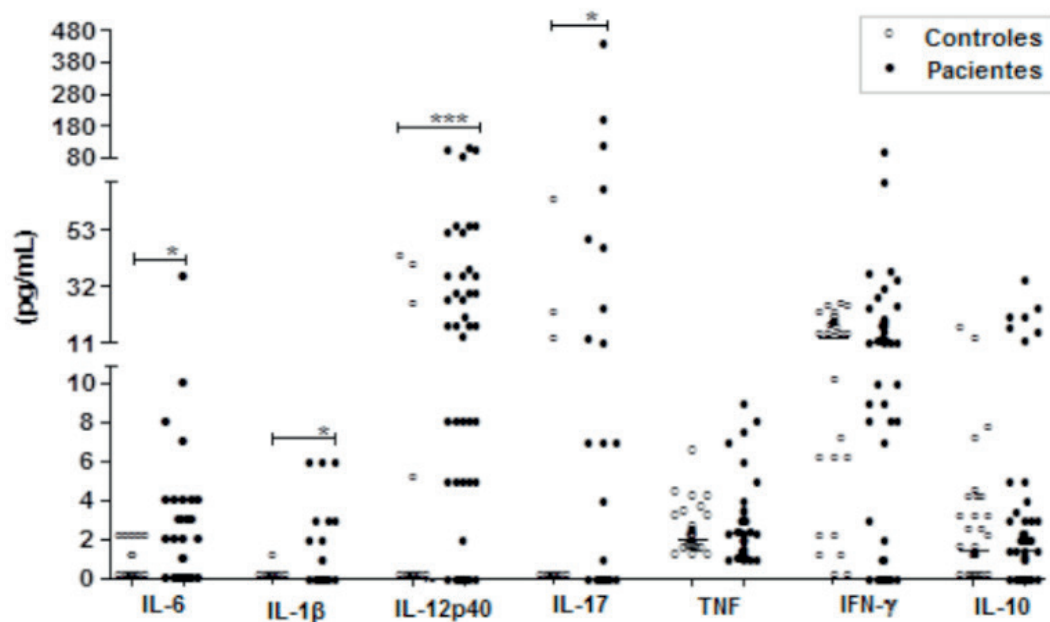


Figura 3. Produção de citocinas em pacientes com hanseníase com e sem evidência de reação hansênica (N= 52) e controles sem a doença (N= 30). A dosagem foi realizada por ELISA no soro e os resultados expressos em pg/mL. Os valores que são estatisticamente significativos são indicados como: *p< 0.05, ** p< 0.01, *** p< 0.001; Teste de Mann-Whitney.

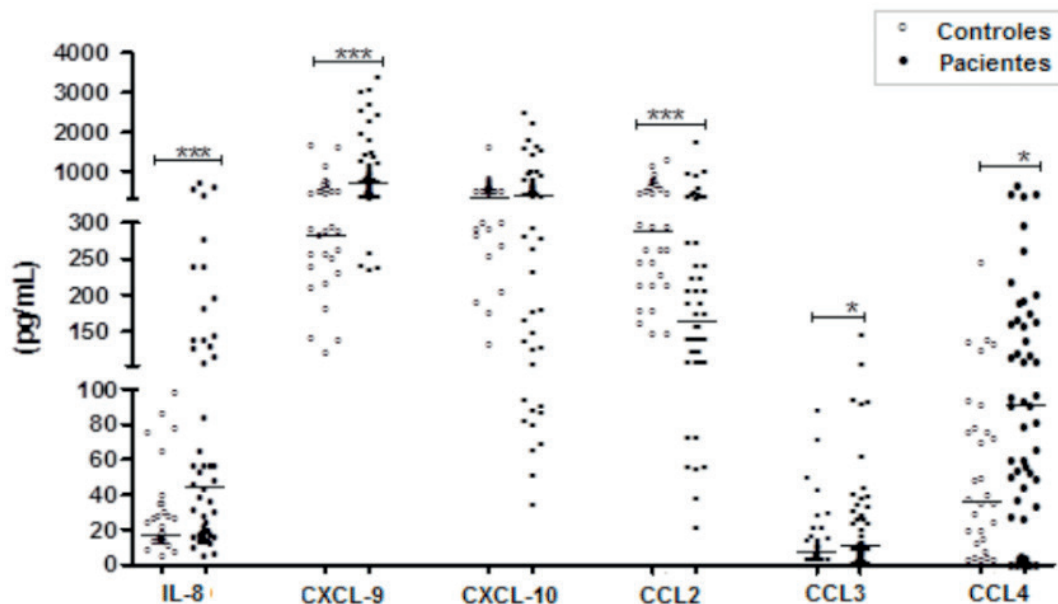


Figura 4. Produção de quimiocinas em pacientes com hanseníase com e sem evidência de reação hansênica (N=52) e controles sem a doença (N=30). A dosagem foi realizada por ELISA no soro e os resultados expressos em pg/mL. Os valores que são estatisticamente significativos são indicados como: * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$; Teste de Mann-Whitney.

Na análise estratificada entre pacientes com e sem surtos reacionais e controles sadios, observamos que as maiores diferenças na produção das citocinas e quimiocinas em relação a outros grupos ocorreram entre pacientes com ENH. Esses pacientes produziram significativamente maiores quantidades de IL-12p40, IL-10 e IL-6 (Figuras 5A, D e F); CCL3, CCL4, CXCL-9 e IL-8 (Figuras 6A, B, D e F) em relação a controles sadios. E maiores concentrações de IL-10, IL-6 e TNF (Figuras 5D, F e G) e CCL4, CXCL-9, CXCL-10 e IL-8 (Figuras 6B, D, E, F) também foram observadas em relação a pacientes com hanseníase, sem evidência de surto reacional e controles sadios. No caso de IL-10 essa diferença também foi observada entre pacientes com ENH em comparação com RR (Figura 5D).

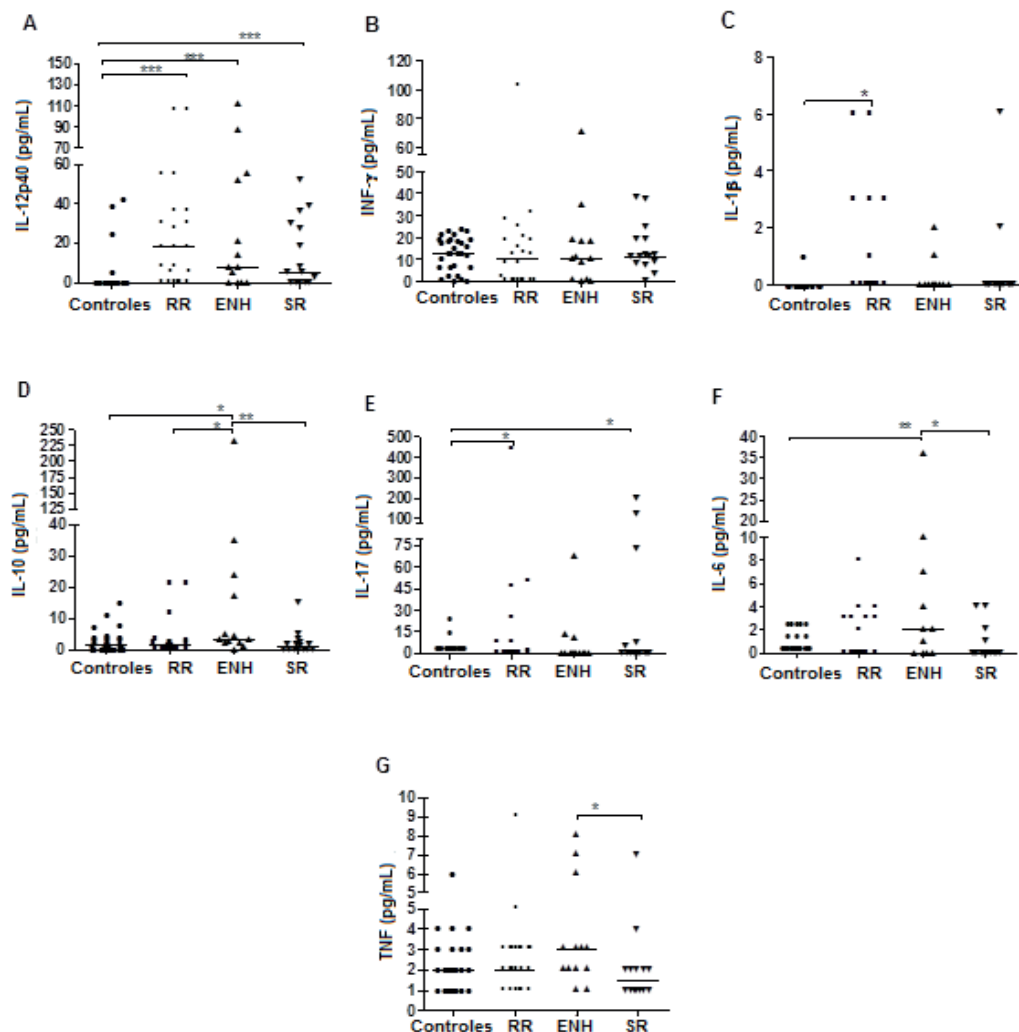


Figura 5. Comparação dos níveis de citocinas IL-12p40 (A), IFN- γ (B), IL-1 β (C), IL-10 (D), IL-17 (E), IL-6 (F) e TNF (G) no soro de pacientes com hanseníase e controles sem a doença. O Teste de Mann-Whitney foi usado para analisar as diferenças estatísticas entre os grupos RR (N=22), ENH (N=13), SR (N=17) e controles sadios (N=30). * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$.

Foram observadas diferenças significativas na produção de IL-12p40, CCL4, CXCL-9 e IL-8 entre pacientes com RR e controles sadios (Figuras 6A, B, D e F) e, ao contrário do observado para ENH, diferenças também para IL-1 β e CCL2 (Figuras 5C e 6C). Não houve diferenças nas concentrações entre pacientes com RR e pacientes sem reações hansenícas. Adicionalmente, na comparação entre pacientes sem reação e controles, destaca-se a produção estatisticamente significativa de maior produção de IL-12p40 (Figura 5A), IL-17 (Figura 5E), CXCL-9 (Figura 6D) e menor produção de CCL2 (Figura 6C). Na comparação entre pacientes com (ENH + RR) e sem reações hansenícas, observamos diferenças significantes na produção de TNF (Figura 5G), CCL4 e CXCL-10 (Figuras 6B e E).

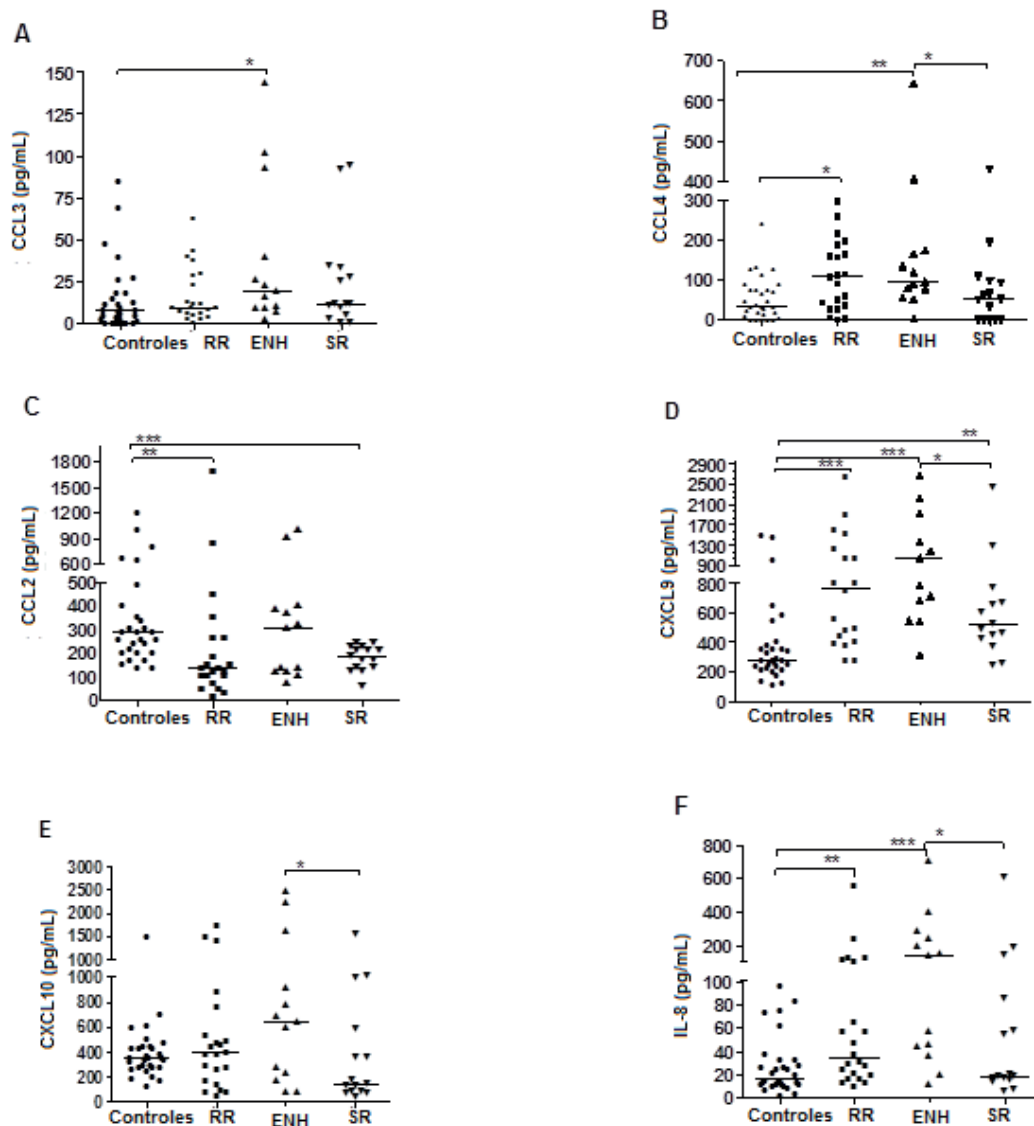


Figura 6. Comparação dos níveis de quimiocinas CCL3 (A), CCL4 (B), CCL2 (C), CXCL-9 (D), CXCL-10 (E) e IL-8 (F) no soro de pacientes com hanseníase e controles sem a doença. O Teste de Mann-Whitney foi usado para analisar as diferenças estatísticas entre os grupos RR (N=22), ENH (N=13), SR (N= 17) e controles sadios (N=30). * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$.

4 | DISCUSSÃO

A hanseníase é uma doença infecciosa crônica, polar, cujo espectro clínico vai deste a forma Tuberculóide, passando pelas formas intermediárias ou *Bordelines*, até a forma Lepromatosa da doença. Além disso, episódios inflamatórios agudos denominados reações hansênicas podem contribuir para o aumento do dano nervoso e incapacidades permanentes. Esse largo espectro clínico é determinado por características clínicas e imunológicas diretamente dependentes da forma pela qual o hospedeiro responde à infecção pelo *M. leprae*. Na avaliação imunológica realizada neste estudo observamos uma maior produção de citocinas e quimiocinas no soro de pacientes com hanseníase em relação aos controles sadios. De fato, essa maior produção seria esperada por conta do processo infeccioso. Houve algumas modificações

marcantes nessa comparação geral, e como exemplo destaca-se uma grande diferença na produção de IL-12p40 entre casos e controles. Corroborando dados anteriores, dados em culturas de PBMC estimuladas com antígeno de *M. leprae* mostram maior produção de IL-12p40 em células de pacientes em relação a controles (Libraty et al. 1997). Entretanto em citocinas-chave como IFN- γ , TNF e IL-10 essa diferença não foi observada. Apesar de isentos de imunossupressores, mas considerando a PQT, pode ser que essas citocinas já estejam moduladas por conta da redução do estímulo antigênico e seus níveis, portanto, comparáveis aos dos controles. No caso específico de pacientes reacionais, a dapsona e clofazimina possuem efeitos anti-inflamatórios que podem explicar essa redução (Madan et al. 2011). Em adição, dados mostram queda de IFN- γ , TNF e IL-10 em pacientes após o início do tratamento (Madan et al. 2011; Freitas et al. 2015). Na análise estratificada, entre pacientes com e sem surtos reacionais e controles sadios, observamos que as maiores diferenças na produção das citocinas e quimiocinas ocorreram entre pacientes reacionais, especialmente no ENH. Os surtos reacionais se caracterizam por episódios inflamatórios agudos, com sintomas envolvendo nódulos eritematosos, febre, astenia e artralgia. Nossos dados estão em concordância com outros da literatura que documentam maior produção de citocinas e quimiocinas nestes pacientes. Moraes et al. (2000) mostraram que IL-12 é mais expressa no sangue e tecidos de pacientes reacionais, o que sugere a participação dessa citocina no desenvolvimento de reações; Stefani et al. (2009) observaram elevada produção de IL-6 no plasma de pacientes reacionais em relação a pacientes não reacionais, e, em outro estudo, a produção de IL-6 foi maior em pacientes com ENH em relação a pacientes multibacilares não reacionais (Belgaumkar et al. 2007). Nós também observamos uma diferença nas concentrações de TNF entre pacientes reacionais (RR+ENH) e não reacionais. Vários estudos mostram uma maior produção dessa citocina em pacientes com reações, especialmente no ENH (Sarno et al. 1991; Khanolkar-Young et al. 1995). Esses resultados são relevantes na patogênese da hanseníase, pois algumas citocinas pró-inflamatórias contribuem com a defesa por meio da atividade macrófagica, mas a inflamação exacerbada aumenta o dano tecidual e compromete o estado geral dos pacientes. Em adição, em um estudo, comparando casos de RR e ENH, os níveis de IL-10 foram mais elevados no ENH (Madan et al. 2011), esses dados são consistentes com nossos resultados. Maiores concentrações das quimiocinas CXCL-9 e CXCL-10 tem sido observada no plasma de pacientes em relação a controles (Mendonca et al. 2007; Mendonça et al. 2008); e CXCL-10 tem sido apontada como um marcador de reação do tipo 1 (Scollard et al. 2011). No nosso estudo a única diferença nas comparações feitas com CXCL-10 ocorreu entre pacientes reacionais com RR e ENH em comparação com não reacionais. CXCL-9 por sua vez, teve uma produção muito maior nos pacientes em relação aos controles, mas, por outro lado, não foi observada diferença significativa na produção entre pacientes com e sem reação como ocorreu para CXCL-10. No caso da quimiocina CCL2, houve maior produção nos controles em relação aos casos. O

CCL2 é uma quimiocina importante na atração e adesão dos macrófagos nos sítios inflamatórios. Hasan et al. (2006) mostraram redução da expressão de CCL2 induzida por TNF nas culturas de células de pacientes com a forma lepromatosa, o que poderia contribuir para a disseminação do bacilo. Outras quimiocinas como IL-8, CCL4 e CCL3 são importantes no recrutamento de neutrófilos e linfócitos para os sítios de infecção micobacterianas (Hasan, et al. 2004; Hasan et al. 2006; Schuring et al. 2009) e podem ter implicações na imunopatogenicidade da hanseníase e suas reações.

A produção sérica de citocinas e quimiocinas espelha processos inflamatórios e pode servir como marcadores de doença de diferentes estágios e formas clínicas. De uma maneira geral, os dados no soro dos pacientes com hanseníase multibacilar, especialmente nos pacientes com ENH, mostram que os componentes do bacilo e a destruição das células hospedeiras continuam a estimular a resposta imune de forma crônica no curso da doença sendo, portanto, um dos gatilhos necessários para a manutenção do processo inflamatório observado de forma sistêmica nestes pacientes. A hanseníase é uma doença negligenciada e apesar dos progressos no conhecimento de sua patogênese nas últimas décadas, muito precisa ser avançado até que cheguemos ao desenvolvimento de uma vacina ou à quebra definitiva do ciclo de transmissão da doença. Além disso, o diagnóstico precoce pode ser a chave para erradicar a doença e evitar lesões graves, que causam deformidades e causam grande impacto psicológico e social aos indivíduos acometidos.

REFERÊNCIAS

- BECX-BLEUMINK, M. a. B., D. (1992). **Occurrence of reactions, their diagnosis and management in leprosy patients treated with multidrug therapy; experience in the Leprosy Control Program of the all Africa Leprosy and Rehabilitation Training Center (ALERT) in Ethiopia** Int J Lepr Other Mycobact Dis 60(2): 173-184.
- Behr, M. A. and E. Schurr (2006). **Mycobacteria in Crohn's disease: A persistent hypothesis.** Inflammatory Bowel Diseases 12(10): 1000-1004.
- Belgaumkar, V. A., N. R. Gokhale, et al. (2007). **Circulating cytokine profiles in leprosy patients.** Lepr Rev 78.
- Bona, S. H., A. da Fonseca, et al. (1985). **Bacilos álcool-ácido resistentes no Culex fatigans.** Anais Brasileiros De Dermatologia 60(4): 163-170.
- Britton, W. J. e D. N. J. Lockwood (2004). **Leprosy.** The Lancet 363(9416): 1209-1219.
- Eichelmann K., G. G. S., Salas-Alanis JC, Ocampo-Candiani J. (2013). **Leprosy. An update: definition, pathogenesis, classification, diagnosis, and treatment.** Actas Dermo-Sifiliográficas 104(7): 554–563.
- Fava, V., M. Orlova, et al. (2012). **Genetics of leprosy reactions: an overview.** Memórias Do Instituto Oswaldo Cruz 107: 132-142.
- Foss, N. T. (1997). **Aspectos Imunológicos da Hanseníase.** 1997 30(3): 5.

Foss, N. T. (2003). Episódios Reacionais Na Hanseníase. 2003 36(2/4): 7.

Freitas, A. A., R. M. Oliveira, et al. (2015). **Alterations to antigen-specific immune responses before and after multidrug therapy of leprosy.** Diagnostic Microbiology and Infectious Disease 83(2): 154-161.

Goulart, I. M., F. Figueiredo, et al. (1996). **Detection of transforming growth factor-beta 1 in dermal lesions of different clinical forms of leprosy.** The American Journal of Pathology 148(3): 911-917.

Goulart, B., G. Penna, et al. (2002). **Imunopatologia da hanseníase: a complexidade dos mecanismos da resposta imune do hospedeiro ao *Mycobacterium leprae*.** Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical 35: 363-375.

Guerra, J., G. Penna, et al. (2004). **Avaliação de série de casos de eritema nodoso hansênico: perfil clínico, base imunológica e tratamento instituído nos serviços de saúde.** Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical 37: 384-390.

Hasan, Z., B. Jamil, et al. (2006). **Elevated Serum CCL2 Concomitant with a Reduced *Mycobacterium*-Induced Response Leads to Disease Dissemination in Leprosy.** Scandinavian Journal of Immunology 63(3): 241-247.

Hasan, Z., Mahmood A, et al. (2004). **Leprosy patients with lepromatous disease have an up-regulated IL-8 response that is unlinked to TNF α responses.** International Journal of Leprosy and Other Mycobacterial Diseases 72(1): 35-44.

Job, C. (1990). **Nasal mucosa and abraded skin are the two routes of entry of *Mycobacterium leprae*.** Star 49: 1.

Job, C. K., J. Jayakumar, et al. (2008). **Transmission of Leprosy: A Study of Skin and Nasal Secretions of Household Contacts of Leprosy Patients Using PCR.** The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene 78(3): 518-521.

Kahawita, I. P. W., et al. (2008). **Leprosy type 1 reactions and erythema nodosum leprosum.** Anais Brasileiros de Dermatologia 83: 75-82.

Khanolkar-Young, S., N. Rayment, et al. (1995). **Tumour necrosis factor-alpha (TNF-alpha) synthesis is associated with the skin and peripheral nerve pathology of leprosy reversal reactions.** Clinical and Experimental Immunology 99(2): 196-202.

Kindler, V., A.-P. Sappino, et al. (1989). **The inducing role of tumor necrosis factor in the development of bactericidal granulomas during BCG infection.** Cell 56(5): 731-740.

Languillon, J. and A. Carayon (1986). **Lésions cutanées.** In: Précis de léprologie. MASSON. Paris, J. Languillon. 2^o ed.: p.62 -101.

Lastória, J. C. and M. A. M. M. Abreu (2014). **Leprosy: a review of laboratory and therapeutic aspects - Part 2.** Anais Brasileiros De Dermatologia 89: 389-401.

Lastória, J. C. and M. de Abreu (2014). **Leprosy: review of the epidemiological, clinical, and etiopathogenic aspects - Part 1.** Anais Brasileiros De Dermatologia 89(2): 205-218.

Libraty, D. H., L. E. Airan, et al. (1997). **Interferon-gamma differentially regulates interleukin-12 and interleukin-10 production in leprosy.** The Journal of Clinical Investigation 99(2): 336-341.

Lockwood, D. N. J., S. B. Lucas, et al. (2008). **The histological diagnosis of leprosy type 1 reactions: identification of key variables and an analysis of the process of histological diagnosis.** Journal of Clinical Pathology 61(5): 595-600.

- M. da Saúde, S. d. V. e. S., Departamento de Vigilância Epidemiológica (2005). Guia de Vigilância Epidemiológica. Série A. Normas e Manuais Técnicos. E. MS. Brasília -DF, Catalogação na fonte – Editora MS – OS 2005/1082: 816p.
- Machado, P., L. M. Machado, et al. (2015). **Viral Co-infection and Leprosy Outcomes: A Cohort Study**. Plos Neglected Tropical Diseases 9(8): e0003865.
- Madan, N. K., K. Agarwal, et al. (2011). **Serum cytokine profile in leprosy and its correlation with clinico-histopathological profile**. Lepr Rev 82(4): 371-382.
- Martins, A. C. d. C., A. Miranda, et al. (2010). **Estudo da mucosa nasal de contatos de hanseníase, com positividade para o antígeno glicolípido fenólico 1**. Brazilian Journal of Otorhinolaryngology 76: 579-587.
- Melsom, R., M. Harboe, et al. (1981). **IgA and IgM Antibodies against Mycobacterium leprae in cord sera and in patients with Leprosy: An Indicator of Intrauterine Infection in Leprosy**. Scandinavian Journal of Immunology 14(4):343-352.
- Mendonça, V. A., G. E. Brito Alvim de Melo, et al. (2008). **Immunology of leprosy**. Anais Brasileiros De Dermatologia 83(4): 343-350.
- Mendonca, V. A., L. C. Malaquias, et al. (2007). **Differentiation of patients with leprosy from non-infected individuals by the chemokine eotaxin/CCL11**. Am J Trop Med Hyg 77.
- Moraes, M. O., E. N. Sarno, et al. (2000). **Anti-Inflammatory Drugs Block Cytokine mRNA Accumulation in the Skin and Improve the Clinical Condition of Reactional Leprosy Patients**. Journal of Investigative Dermatology 115(6): 935-941.
- Naafs, B. (1994). **Leprosy reactions. New knowledge**. Trop Geogr Med. 46(2):80-84.
- Nath, I., C. Saini, et al. (2015). **Immunology of leprosy and diagnostic challenges**. Clinics in Dermatology 33(1): 90-98.
- Nery, J. A. d. C., A. M. Sales, et al. (2006). **Contribuição ao diagnóstico e manejo dos estados reacionais: Uma abordagem prática**. Anais Brasileiros De Dermatologia 81: 367-375.
- Ottenhoff, T. H. M. (1994). **Immunology of leprosy: lessons from and for leprosy**. Int J Lepr Other Mycobact Dis. 62(1): 108-121.
- Pedley, J. C. (1967). **The Presence of M. leprae In Human Milk**. Leprosy Review Oct;38(4): 239-242.
- Pocaterra, L., S. Jain, et al. (2006). **Clinical course of erythema nodosum leprosum: an 11-year cohort study in Hyderabad, India**. Am J Trop Med Hyg. 74(5): 868-879.
- Ridley, D. and W. Jopling (1966). **Classification of leprosy according to immunity. A five-group system**. Int J Lepr Other Mycobact Dis 34(3): 255-273.
- Ridley, D. S. and W. H. Jopling (1962). **A classification of leprosy for research purposes**. Leprosy Review 33: 119-128.
- Roach, D. R., A. G. D. Bean, et al. (2002). **TNF Regulates Chemokine Induction Essential for Cell Recruitment, Granuloma Formation, and Clearance of Mycobacterial Infection**. The Journal of Immunology 168(9): 4620.
- Rodrigues, L. C. and D. N. J. Lockwood (2011). **Leprosy now: epidemiology, progress, challenges, and research gaps**. The Lancet Infectious Diseases 11(6): 464-470.

- Sampaio, E. P. and E. N. Sarno (1998). **Expression and cytokine secretion in the states of immune reactivation in leprosy.** Brazilian Journal of Medical and Biological Research 31: 69-76.
- Santos, A. R., V. Balassiano, et al. (2001). **Detection of *Mycobacterium leprae* DNA by polymerase chain reaction in the blood of individuals, eight years after completion of anti-leprosy therapy.** Memórias Do Instituto Oswaldo Cruz 96: 1123-1133.
- Sarno, E. N., G. E. Grau, et al. (1991). **Serum levels of tumour necrosis factor-alpha and interleukin-1B during leprosy reactional states.** Clin Exp Immunol 84.
- Schuring, Ron P., L. Hamann, et al. (2009). **Polymorphism N248S in the Human Toll-Like Receptor 1 Gene Is Related to Leprosy and Leprosy Reactions.** The Journal of Infectious Diseases 199(12): 1816-1819.
- Scollard, D. M., M. V. Chaduvula, et al. (2011). **Increased CXC Ligand 10 Levels and Gene Expression in Type 1 Leprosy Reactions.** Clinical and Vaccine Immunology 18(6): 947-953.
- Shepard, C. C. (1962). **The Nasal Excretion of *Mycobacterium leprae* in Leprosy.** International Journal of Leprosy 30(1): 10-18.
- Shimoji, Y., V. Ng, et al. (1999). **A 21-kDa surface protein of *Mycobacterium leprae* binds peripheral nerve laminin-2 and mediates Schwann cell invasion.** Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America 96(17): 9857-9862.
- Sieling, P. A., J. S. Abrams, et al. (1993). **Immunosuppressive roles for IL-10 and IL-4 in human infection. In vitro modulation of T cell responses in leprosy.** The Journal of Immunology 150(12): 5501.
- Silva, C. F. N. (1989). **Tumor necrosis factor in leprosy patients.** J Infect Dis. Apr, 159(4): 787-790.
- Teixeira, M. A. G., V. M. d. Silveira, et al. (2010). **Características epidemiológicas e clínicas das reações hansênicas em indivíduos paucibacilares e multibacilares, atendidos em dois centros de referência para hanseníase, na Cidade de Recife, Estado de Pernambuco.** Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical 43: 287-292.
- Walker, S. L., P. G. Nicholls, et al. (2011). **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 Neglected Tropical Diseases 5(4): e1041.
- WHO (1982). **Chemotherapy of leprosy for control programmes.** WHO Technical Report Series(675): 1-33.
- WHO (1988). WHO Expert Committee on Leprosy. World Health Organ Tech Rep Ser.(768): 1-51.
- WHO (2006). **Global strategy for further reducing the leprosy burden and sustaining leprosy control activities (2006-2010) - Operational guidelines.** New Delhi, World Health Organization.

SOBRE A ORGANIZADORA

Yvanna Carla de Souza Salgado: Possui graduação em Farmácia pela Universidade Estadual de Ponta Grossa (2004), Habilitação em Análises Clínicas (2005), Especialização em Farmacologia (UNOPAR/IBRAS - 2011), Mestrado em Ciências Farmacêuticas pela Universidade Estadual de Ponta Grossa (2013) e Doutorado em Biologia Celular e Molecular pela Universidade Federal do Paraná (2017). Possui experiência técnica como farmacêutica e bioquímica e atualmente trabalha com os temas: farmacologia, biologia celular e molecular e toxicologia.

Agência Brasileira do ISBN
ISBN 978-85-7247-199-2

