

Histórico do tratamento da hanseníase

History of leprosy treatment

Historia del tratamiento de la lepra

Recebido: 21/05/2023 | Revisado: 02/06/2023 | Aceitado: 03/06/2023 | Publicado: 08/06/2023

Deyvison Lima e Silva

ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-6208-4309>
Faculdade Anhanguera de São Luís, Brasil
E-mail: deyvisonlima999@gmail.com

Ernani Wilson Maia Carneiro Filho

ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-2502-0864>
Centro Universitário Maurício de Nassau de São Luís, Brasil
E-mail: ernanicarneirofilho1995@gmail.com

Flávio Melo dos Santos

ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-8629-2079>
Faculdade Pitágoras de São Luís, Brasil
E-mail: flavilmello@icloud.com

Lilian Heidrian Bastos Carmona

ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-5003-6447>
Universidad Peruana Unión, Peru
E-mail: lilimedicina.33710@gmail.com

Lidian Heidrian Lima Bastos

ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-7338-5195>
Universidade Federal do Acre, Brasil
E-mail: lidianheidrian@gmail.com

Oscar Felipe Reinaldo Verde

ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-8440-9573>
Faculdade Florence, Brasil
E-mail: oscarfelipp10@outlook.com

Herminio de Sousa Lima

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4844-7819>
Universidad Sudamericana, Paraguai
E-mail: herminiolima@hotmail.com

Resumo

A hanseníase é uma doença crônica, infectocontagiosa e de evolução lenta, causada pela bactéria *Mycobacterium leprae*, que afeta principalmente as células de Schwann. A transmissão ocorre principalmente através do convívio prolongado com pessoas doentes que não foram diagnosticadas e não iniciaram o tratamento. O objetivo desta pesquisa é descrever a história da hanseníase, compreender as diferentes formas de tratamento utilizadas ao longo do tempo e avaliar a eficácia das terapias empregadas em cada período. Além disso, serão exploradas novas técnicas empregadas pela ciência farmacêutica no tratamento da hanseníase. Este estudo apresenta uma revisão bibliográfica descritiva e explicativa, que aborda a relevância histórica do tratamento da hanseníase. Foram incluídos na análise, trabalhos que discutiam o histórico do tratamento da hanseníase, com foco na evolução da abordagem terapêutica ao longo da história humana. Os textos selecionados compreenderam publicações no período de 2012 a 2022. Foram excluídos desta revisão artigos científicos que não se relacionavam com o histórico de tratamento da hanseníase. A hanseníase é uma infecção com componentes genéticos que contribuem para a susceptibilidade à doença, que é considerada complexa, desde a infecção inicial pela bactéria até a forma clínica como ela se manifesta no indivíduo. Embora as ciências tenham avançado no estudo e tratamento da hanseníase e na busca pela erradicação da doença, ela ainda mantém altas taxas de infecção e continua sendo um grande desafio para a saúde pública no Brasil.

Palavras-chave: Hanseníase; *Mycobacterium leprae*; Lepra.

Abstract

Leprosy is a chronic, infectious, and slow-evolving disease caused by the bacterium *Mycobacterium leprae*, which mainly affects Schwann cells. Transmission mainly occurs through prolonged contact with undiagnosed and untreated patients. The objective of this research is to describe the history of leprosy, understand the different forms of treatment used over time, and evaluate the effectiveness of therapies used in each period. In addition, new techniques employed by pharmaceutical science in the treatment of leprosy will be explored. This study presents a descriptive and explanatory literature review that addresses the historical relevance of leprosy treatment. Works discussing the history of leprosy treatment, focusing on the evolution of therapeutic approaches throughout human history, were

included in the analysis. The selected texts comprised publications from 2012 to 2022. Scientific articles not related to the history of leprosy treatment were excluded from this review. Leprosy is an infection with genetic components that contribute to susceptibility to the disease, which is considered complex, from initial infection by the bacterium to the clinical form in which it manifests in the individual. Although sciences have advanced in the study and treatment of leprosy and in the search for the eradication of the disease, it still maintains high infection rates and remains a major challenge for public health in Brazil.

Keywords: Leprosy; *Mycobacterium leprae*; Hansen's disease.

Resumen

La lepra es una enfermedad crónica, infectocontagiosa y de evolución lenta, causada por la bacteria *Mycobacterium leprae*, que afecta principalmente a las células de Schwann. La transmisión ocurre principalmente a través del contacto prolongado con personas enfermas que no han sido diagnosticadas y no han iniciado el tratamiento. El objetivo de esta investigación es describir la historia de la lepra, comprender las diferentes formas de tratamiento utilizadas a lo largo del tiempo y evaluar la eficacia de las terapias empleadas en cada período. Además, se explorarán nuevas técnicas empleadas por la ciencia farmacéutica en el tratamiento de la lepra. Este estudio presenta una revisión bibliográfica descriptiva y explicativa, que aborda la relevancia histórica del tratamiento de la lepra. Se incluyeron en el análisis trabajos que discutían la historia del tratamiento de la lepra, con enfoque en la evolución del enfoque terapéutico a lo largo de la historia humana. Los textos seleccionados comprendieron publicaciones en el período de 2012 a 2022. Se excluyeron de esta revisión artículos científicos que no se relacionaban con la historia del tratamiento de la lepra. La lepra es una infección con componentes genéticos que contribuyen a la susceptibilidad a la enfermedad, que se considera compleja, desde la infección inicial por la bacteria hasta la forma clínica en que se manifiesta en el individuo. Aunque las ciencias han avanzado en el estudio y tratamiento de la lepra y en la búsqueda de la erradicación de la enfermedad, aún mantiene altas tasas de infección y continúa siendo un gran desafío para la salud pública en Brasil.

Palabras clave: Lepra; *Mycobacterium leprae*; Hanseniasis.

1. Introdução

A hanseníase é uma doença crônica, infectocontagiosa, causada pela bactéria *Mycobacterium leprae*, de evolução lenta, que atua principalmente sobre as células de Schwann. Esse bacilo tem como principal objetivo o comprometimento dos nervos periféricos, o que pode levar o paciente à incapacidade física e até mesmo a desenvolver deformidades (Brasil, 2017).

Nesse contexto, ao longo da história houve vários tratamentos como isolamentos social, banhos com águas quentes e óleo medicinais. No entanto, somente após a descoberta do bacilo causador da hanseníase e dos antibióticos que, a indústria farmacêutica pôde desenvolver um tratamento específico para o agente causador. Assim, ao compreender a evolução do tratamento da hanseníase é possível entender, estudar e projetar novas formas de terapia (Costa, et al., 2020).

A hanseníase é transmitida principalmente pelo convívio de pessoas doentes que não foram diagnosticada e não iniciaram o tratamento. A transmissão é feita pelas vias aéreas superiores do trato respiratório. No entanto, para isso, é preciso o contato direto com a pessoa infectada, a qual é capaz de contaminar um grande número de pessoas, porém, poucos indivíduos desenvolvem a doença (Brasil, 2017).

Por que estudar a história do tratamento da hanseníase? Esse estudo tem como objetivo descrever a história da hanseníase, compreender as diferentes formas de tratamento utilizadas ao longo do tempo e avaliar a eficácia das terapias empregadas em cada período. Além disso, serão exploradas novas técnicas empregadas pela ciência farmacêutica no tratamento da hanseníase.

2. Metodologia

O estudo realizado trata-se de uma revisão narrativa de literatura a qual buscou descrever e discutir o desenvolvimento a relevância histórica do tratamento da hanseníase (Rother, 2007). A pesquisa foi baseada em fontes científicas como Scientific Electronic Library (SciELO), National Library of Medicine and National Institutes of Health (PUBMED), Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), Ministério da Saúde do Brasil e livros com a utilização dos seguintes descritores em Ciências da Saúde (DeCS), em português: hanseníase; *Mycobacterium leprae*; lepra. Foram incluídos na análise

os trabalhos que discutiam o histórico do tratamento da hanseníase, com foco na evolução da abordagem terapêutica ao longo da história humana. Os textos selecionados compreenderam publicações no período de 2012 a 2022. Foram excluídos desta revisão artigos científicos que não se relacionavam com o histórico de tratamento da hanseníase.

3. Resultados e Discussão

3.1 O histórico da hanseníase ao longo da história com foco no Brasil

A hanseníase é uma doença que foi descrita pelos mais antigos povos, pois já era recorrente nos continentes asiático e africano em épocas passadas. Não se sabe a certa exatidão onde essa doença pode ter originado o paciente zero pelos inúmeros relatos de traduções e de histórias sobre o assunto, o que leva a distorção com outras enfermidades. Porém, há relatos de que a lepra pode ter surgido nos países da Índia e China (Ferreira, 2019).

Entretanto, como não era conhecida a origem da doença para os Hebreus, a hanseníase era vista mais como uma maldição ou castigo divino do que uma enfermidade de pele, gerando dúvida na identificação da enfermidade, confundindo-se, assim, com outras doenças de pele como: a sífilis, a micose e a própria hanseníase (Ferreira, 2019).

Na Idade Média a lepra era entendida como uma doença recorrente de infrações religiosas relacionada a sexualidade. Pois o portador da doença era observado como alguém que praticou um pecado, e esse sendo causador da enfermidade durante relações sexuais com outro homem, ou com animal, ou durante a menstruação. Sendo assim, um ato ilícito perante Deus (Maciel, 2013).

No continente europeu não existiam relatos sobre a enfermidade, aceita-se que a hanseníase disseminou no continente por embarcações de soldados de Alexandre, o Grande, o imperador Greco-macedônico, o qual vinha realizando batalhas na Índia. Portanto, devido a sua grande expansão territorial a hanseníase se espalhou por toda região europeia (Ferreira, 2019).

A hanseníase não existia na América até a chegada dos colonizadores nos séculos XV e XVI, na qual acredita-se que a doença foi disseminada pelos europeus e estrangeiros, pois na mesma época a Espanha vivia um grande surto da lepra, assim registrando casos por todo continente. Com isso, foram encontrados casos no Brasil que teria sido trazido de outros países como França, Portugal, Espanha ou Holanda, já que os nativos eram descritos como pessoas saudáveis por viajantes, sendo assim a transmissão da doença ocorreu principalmente no período colonial (Alves, et al., 2014).

Os primeiros casos de hanseníase no Brasil foram registrados na cidade de Rio de Janeiro por volta de 1600, pois a cidade era um dos principais portos que recebia estrangeiros contaminados de lepra. Portanto, as iniciativas começaram para cuidar dos atingidos, com a criação de asilos e a instalação de hospitais como o de Lázarus em Rio de Janeiro em 1763, assim possuindo um grande papel no combate a hanseníase como centro de pesquisa e tratamento da doença (Alves, et al., 2014). No início do século XX, a hanseníase era endêmica na maior parte da região brasileira, na qual a doença se espalhava de forma incontrolável, pois a população morava em condições precária e não tinha conhecimento clínico sobre a enfermidade (Faria & Santos, 2015).

A doença foi se espalhando devido a colonização de novas terras pelo Brasil e a necessidade de mão de obra fosse aumentando, assim foram inaugurados novos leprosários pelo país, como no estado de São Paulo e Minas Gerais. Portanto, após a doença se instalar em várias regiões brasileiras e centro de colônias, a infecção teria se disseminado na região do nordeste pelo grande aumento da mão de obra na produção de açúcar. Por conseguinte, a enfermidade teria se estendido do Pernambuco principal ponto de produção de açúcar até o estado da Amazônia. Sendo assim, a hanseníase também teria partido de São Paulo chegando aos estados do Sul (Tavares, et al., 2015).

No entanto, em decorrência do desenvolvimento da agricultura e a procura do ouro e grandes movimentações sobre território brasileiro fez com que a hanseníase se disseminasse por todo país. Logo, o aumento da população e as más condições de convívio de grupos de indivíduos contaminados com pessoas sadias contribuíram para a proliferação da infecção (Tavares,

et al. 2015).

Visto que a hanseníase, até então não era conhecida no Brasil como uma infecção ocasionada por uma bactéria, essa enfermidade causava vários preconceitos sociais e exclusão entre as pessoas doentes por todo o país, assim sendo, o afastamento dos indivíduos contaminados da sociedade que tinha que se identificar com veste e tocar um sino com a sua chegada em meio a pessoas saudáveis. Portanto, a medida profilática de isolar e cuidar de doentes em hospitais compulsórios só aumentava entre os médicos (Pinheiro & Simpsons, 2017).

Assim, foram criados vários hospitais de amparo aos leprosários em diversas cidades brasileiras. Logo, que a maioria desses hospitais de asilos era de manutenção particular, em sua maioria pela igreja ou por doação de comerciantes, pois na época não existia instituição para leprosários de responsabilidade do estado. Portanto, não existia um conhecimento científico sobre a hanseníase naquele momento, ou seja, essas instituições de asilos tinham como intuito tratar as feridas e prevenir o contágio da doença (Alves, et al., 2014).

Certifica-se que o estado de São Paulo foi o que mais instalou asilos pelas cidades e interior durante o século XX, sendo um dos lugares que mais se teve a doença, pois mesmo antes da instalação das redes de leprosários os municípios já vinham adotando pequenos colônias de isolamentos e medidas sanitárias para combater a hanseníase. Essa medida foi adotada em meados da década de 1920, como uma reforma nacional no intuito de um modelo profilático para a prevenção da enfermidade. Dessa forma, tinha em vista que essa atenção à saúde se concentrava nas cidades mais ricas, e São Paulo era um dos casos em evidência, na qual o estado vinha buscando medidas mais eficazes e com melhores condições para os doentes da hanseníase (Carvalho, 2013).

Portanto, a partir de 1930, o Brasil passou a tratar a hanseníase como uma doença de saúde pública e o isolamento em compulsório não seria mais obrigatório, naquele momento, só em casos graves da infecção. Pois, o ministério da saúde passou adotar a enfermidade como responsabilidade do estado em combater à lepra e às doenças transmitidas através de relações sexuais. Logo, foi criada uma equipe de médicos e enfermeiros para tratamento do paciente, na qual também poderia receber o tratamento domiciliar que possibilitava o contato social, assim deixando o infectado ver familiares e amigos (Ducatti & Souza, 2017).

Podemos também destacar a importância da sociedade civil sobre os leprosos naquele momento em que faltava mais interesses do governo sobre os doentes, onde foram fundadas várias associações de proteção aos hansenianos como: assistência às crianças de lázaros e defesa contra a lepra. Pois essas associações tinham como finalidade em cuidar dos leprosos como um todo. Porém, a sociedade sempre buscava dialogar com o governo para criar soluções que combatesse a doença (Alves, et al., 2014).

Em congressos internacionais sobre a luta contra a hanseníase, nos quais o Brasil participou, foi decidido a implementação do modelo de tratamento que passaria a ser feito em três situações: nos leprosários seriam os pacientes em estado grave da infecção, pois tinha como propósito de evitar o contato com pessoas sadias; os dispensatórios serviam para pessoas que tinha se comunicado ou tivesse convivido com o doente; e os preventórios que recebia os filhos dos pacientes. Até então, o ministério da saúde não tinha um tratamento específico sobre a infecção, o que levou anos a internação em compulsórios (Gomes, 2019).

Com o desenvolvimento das sulfas para o tratamento do bacilo o Brasil começou a utilizar o procedimento medicamentoso, que já vinha sendo utilizado em outros países e com comprovação da eficácia. Dessa forma, sendo o tratamento de primeira escolha e sendo a principal causa que levou ao fim das internações compulsórias, pois o uso desse antibiótico e avanços nas pesquisas laboratoriais apresentaram pontos positivos que pudesse conter a bactéria e levasse o tratamento para ambulatórios (Pineiro, 2014).

Entretanto, com os avanços da ciência sobre o bacilo de Hansen puderam classificar a forma clínica da doença

passando a oferecer tratamento em hospitais gerais junto a outros doentes de doenças diferentes. Logo, com o conhecimento da origem da infecção o nome lepra passou a ser substituído por hanseníase no Brasil, em 1976, passando a ser o único país no mundo naquele momento a denominar a doença desse modo, visando diminuir o preconceito e proporcionar ao doente sua inclusão a sociedade (Alves, et al., 2014).

Diante da baixa taxa de cura dos pacientes tratados com sulfas e do aumento do número de internações, o Ministério da Saúde decidiu, em 1980, implementar a poliquimioterapia como forma terapêutica para a hanseníase no Brasil. Essa abordagem teve sucesso e ainda é utilizada até os dias atuais como uma forma eficaz de eliminar a infecção da hanseníase (Alves, et al., 2014).

3.2 O tratamento empregado na doença de hanseníase ao longo da história

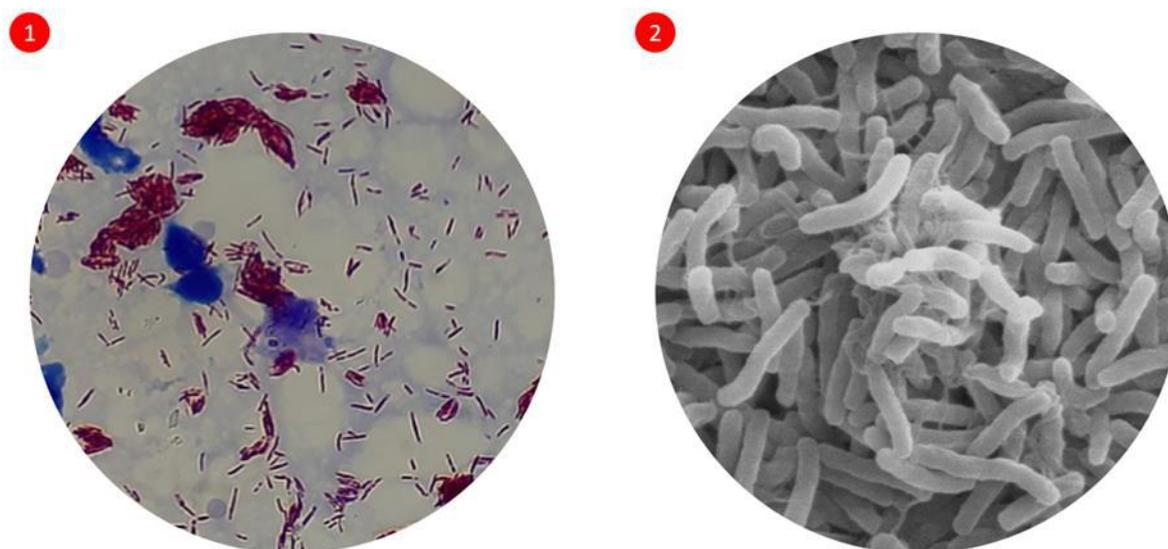
No decorrer dos tempos, muitas ideias e conceitos sobre profilaxia e tratamento da doença de hanseníase foram desenvolvidos pelo homem. Como por exemplo, na idade média, as pessoas eram isoladas em cabanas ou colônias de leprosos, assim afastadas do convívio social e familiar. Além disso, organizavam-se julgamentos com o objetivo de definir se o indivíduo poderia ser morto ou excluído da comunidade (Pinheiro, et al., 2020).

Com o passar dos anos, conferências internacionais foram realizadas entre médicos sobre os internamentos de leprosos em hospitais-colônias com novas ações profiláticas, a fim de evitar o contágio com as pessoas infectadas, no entanto nada satisfatório com os resultados. Até então, o tratamento desenvolvido pelos médicos para os doentes de lepra era realizado por meio de uso de óleo de chamulmoogra, o qual poderia ser extraído de uma fruta indiana, com a finalidade de curar as feridas dos doentes (Pinheiro, et al., 2020).

O óleo de chamulmoogra (*Hydnocarpus kurzii* (Rei) Warb), foi empregado como terapêutica medicamentosa, na esperança de que houvesse cura na doença, assim sendo utilizado de diversas formas, exemplificando: pomada, e injeção do óleo no tecido subcutâneo. Logo, sendo bastante manuseado com o intuito de proporcionar melhoras para o paciente, mas ainda o não assegurando uma comprovação científica de cura (Costa, et al., 2020).

De acordo com Ferreira (2019, p.439), “em 1873, Gerhardt Henrik Armauer Hansen demonstrou a existência do *Mycobacterium, leprae* ou bacilo de Hansen” (Figura 1). Então, apenas por meio desse estudo veio a descoberta que a doença era causada por uma bactéria, e não por doença hereditária, ou castigo divino. Embora ocorresse o avanço científico, o preconceito persistia e a exclusão social continuou gerando desconforto aos leprosos (Pinheiro & Simpson, 2017).

Figura 1 - Bacilo *Mycobacterium leprae*, causador da doença de hanseníase.



Fotos: 1. Microscopia óptica e 2. Microscopia eletrônica. Fonte: Chaurasiya (2021); Villatoro (2013).

Conforme Costa, et al., (2020, p.18) “as sulfonamidas surgiram no início da década de 1940, onde eram utilizadas no controle de infecções, sendo indicada como tratamento hansênico”. Com a descoberta do antimicobacteriano, que é o diaminodifenilsufona ou dapsona, o uso de óleos chamulmoogra deixou de ser usado como tratamento das feridas dos hansênicos, e que a profilaxia por isolamentos parasse de ser utilizada, surgindo esperança aos portadores da doença de hanseníase. Com a nova terapêutica medicamentosa empregada no tratamento da hanseníase veio a certeza de que a doença poderia ser curada e tratada em menos tempo, já que o medicamento tinha eficácia comprovada (Costa, et al.,2020).

Portanto, com a inclusão da sulfa no tratamento da lepra houve as primeiras altas dos leprosários, tornando isso algo comum, pois tiveram melhoras clínicas obtidas pelo uso da medicação. Também, com as sulfas veio as classificações médica de como seria a doença, dividida em lepromatosa (seria contagiosa) e tuberculóide (não contagiosa), assim podendo identificar o nível da doença, sendo responsável pela liberação dos leprosos e pelo fim dos isolamentos social (Oliveira, 2012).

Mesmo com a descoberta da dapsona para tratamento da doença de hanseníase os médicos começaram a usar dois fármacos, a prednisona, um corticoide e totalidona, pois o uso era tratar as reações hansênicas conhecidas como eritema nodoso e diminuir as inflamações periféricas. Até então, observava-se uma grande evolução no tratamento da doença de lepra (Neiva, 2016).

No entanto, devido ao grande aumento de resistências dos bacilos na terapêutica das sulfonas, a incerteza de que a doença podia ser curada só aumentava entre os leprosos, foi desenvolvido a poliquimioterapia um tratamento formado por um conjunto de fármacos (Heinen, 2017). Desse modo, sendo um grande avanço no tratamento da doença de Hansen, pois trouxe consigo a possibilidade do paciente se curar em menos tempo (Oliveira, et al., 2016).

O tratamento medicamentoso com a poliquimioterapia (PTQ) é fundamental para a cura do paciente com hanseníase e principalmente para interromper o processo de transmissão da doença, promovendo o convívio entre familiares e amigos, assim incentivando-o fazer o tratamento (Brasil, 2020).

Portanto, o tratamento para hanseníase consiste na associação de medicamentos, na poliquimioterapia (PQT):

rifampicina, dapsona, clofazimina. Para pacientes paucibacilar são tratados com uma dose mensal supervisionada: 600 mg de rifampicina e 100 mg de dapsona em casa, com duração de 6 meses. O multibacilar são tratados com uma dose mensal supervisionada de 600 mg de rifampicina, 100 mg de dapsona e de 300 mg de clofazimina; diariamente e em casa, o paciente deve tomar 100 de dapsona e 50 mg de clofazimina, com duração de 12 meses. Com isso, é importante que o paciente termine o tratamento por completo para não existir resistência bacteriana (Propércio, et al., 2021).

A Organização Mundial de Saúde (OMS) implementou um novo modelo de tratamento farmacológico da hanseníase, a qual é feito com poliquimioterapia única (PQT-U), que associa três fármacos: rifampicina, dapsona e clofazimina. Esse esquema terapêutico deve ser utilizado por todos os pacientes com hanseníase, com duração de seis meses para hanseníase paucibacilar (PB) e dozes meses para multibacilar (MB), sendo recomendado na forma adulta e infantil. Anteriormente a esse novo esquema terapêutico adotado pelo Ministério da Saúde do Brasil para tratamento da hanseníase PB era realizado apenas com rifampicina e dapsona por 6 meses (Brasil, 2022).

3.3 As novas técnicas utilizadas na ciência farmacêutica para o tratamento da hanseníase

Os avanços nas pesquisas farmacêuticas sobre fármacos e formulação de modelagem farmacêutica tem como propósito o desenvolvimento de novos medicamentos cada vez mais seguros e eficazes para fins terapêutico, como por exemplo a intercalação de fármacos com a montmorillonita que é uma argilominerais usadas na fabricação de nanodispositivos para interagir com moléculas e na liberação de fármacos, ou seja, que apresenta propriedades capazes de modular efeitos farmacocinéticos e adversos dos fármacos (Bello, 2014).

Atualmente, o interesse de pesquisadores sobre a montmorillonita tem levado ao desenvolvimento de estudos aplicados na modelagem e dinâmica molecular. Logo, a intercalação da dapsona junto a montmorillonita vem apresentando uma possibilidade de criação de diferentes moléculas do medicamento, porém é só uma possibilidade que pode se tornar real e promissora no tratamento da hanseníase daqui alguns anos (Bello, 2014).

Também, vêm sendo empregados, estudos, sobre o desenvolvimento de fármacos que podem ajudar na prevenção e controle da doença de hanseníase, que são fontes essenciais para resposta imune-suficiente frente a *Mycobacterium leprae*. Entende-se, então, que uma alimentação saudável e o consumo de vitaminas e seus nutrientes são essenciais no processo fisiológico e bioquímico para eliminação de antioxidantes e processos infecciosos. Logo, dentre as vitaminas a que vêm sendo mais estudada pela classe farmacêutica é a vitamina D, pois já se conhecia a relevância que tem sobre diversas doenças, a qual, à nível molecular, é fundamental para ativar vias imunológicas na ligação ao receptor nuclear (Oliveira, 2020).

Portanto, a vitamina D, também conhecida como colecalciferol, na forma de medicamentos, e que pode ser produzido na pele quando exposto a radiação ultravioleta B (UVB) do sol, assim com, podendo também ser obtida através de alimentos de origem animal, principalmente por peixes e suplementos vitamínicos. Tendo sua principal função imunológica sobre os macrófagos, células dendríticas e células T e B quando ativadas (Souza & Silva, 2019).

A vitamina D para ter múltiplos efeitos sistêmicos e controle sobre infecção é preciso ser convertida por uma enzima de hidroxilação e catalisação 1α -25diidroxilase (CYP27B1), tornando-se $1,25(\text{HO})_2 \text{VD}_3$ o método mais ativo. Dessa forma, a vitamina age no sistema imune melhorando a fagocitose e as organelas celulares dos macrófagos infectados e sendo capaz de regular a quantidade excessiva de citocinas inflamatórias e aumentando o potencial de defesa da célula sobre partículas estranha no organismo. Além disso, age sobre a célula natural killer (NK), promovendo a produção de potentes peptídeos antimicrobianos, o que leva à proteção do trato respiratório contra infecções, e induzir a produção de monócitos que junto as moléculas peptídicas vão contribuir na resposta e imune inata sobre bactérias, como por exemplo, sobre a bacilo (*Mycobacterium leprae*) (Souza & Silva, 2019).

Logo, observa-se que a importância da Vitamina D e seu receptor podem ser uma solução futura que contribui

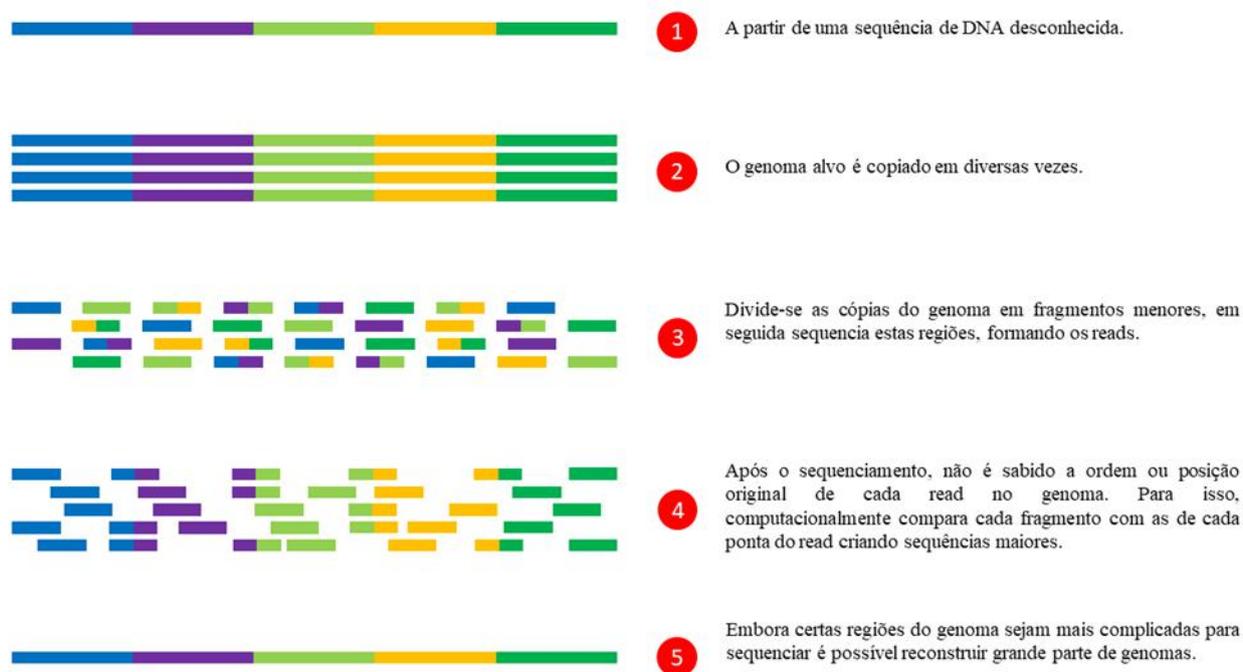
bastante na proteção contra a hanseníase, pelo fator de agir sobre células de defesa na resposta imune do hospedeiro no cenário de infecção pelo bacilo. Entretanto, a poucos estudos para desenvolvimento de antimicrobiano, principalmente com relação a modelagem molecular de novos fármacos para o tratamento da hanseníase (Oliveira, 2020).

A hanseníase é uma infecção com fatores genéticos que contribui para susceptibilidade da doença, na qual é dado como uma doença complexa, desde a infecção do paciente pela bactéria até a forma clínica de como o indivíduo irar se apresentar. Estudos moleculares têm sido feitos com grande ênfase nas últimas décadas, com intuito de identificar os genes responsáveis por trajetórias evolutivas específicas da enfermidade. Atualmente, os métodos moleculares empregados em estudos genômicos são: o sequenciamento do genoma, a microarrays e a expressão gênica (Souza, 2017).

3.3.1 Sequenciamento do genoma do *Mycobacterium leprae*

O sequenciamento do genoma é uma ferramenta que tem sido muito utilizada nos últimos anos, com a crescente tecnologia de sequenciamento (Figura 2). O genoma é sequenciado e estudado como um todo, de modo a identificar a presença de mutações em todo o genoma. Portanto, uma das vantagens desta técnica é a identificação de variantes que são pouco frequentes na população, mas prevalentes em familiares afetados, o que aumenta a probabilidade de existir envolvimento deste gene com a susceptibilidade, tendo em vista que a interação deste com outros fatores ambientais pode gerar a doença. Assim, foi adotada a técnica de associação baseada em família para mapear as regiões de susceptibilidade à hanseníase. Foi identificada uma região cromossômica que abriga genes associados à suscetibilidade à forma multibacilar da doença, sendo que os genes mais implicados são os relacionados às citocinas e à resposta imunológica contra a bactéria causadora da doença (Silva, 2020).

Figura 2 - Etapas do sequenciamento do genoma para definir característica de um gene.



Fonte: Tokimatu (2016).

O sequenciamento do genoma da *Mycobacterium leprae* e as pesquisas subsequentes têm desempenhado um papel

fundamental na melhoria da compreensão da lepra e no desenvolvimento de estratégias terapêuticas mais eficazes. Essa tecnologia tem proporcionado avanços significativos, incluindo:

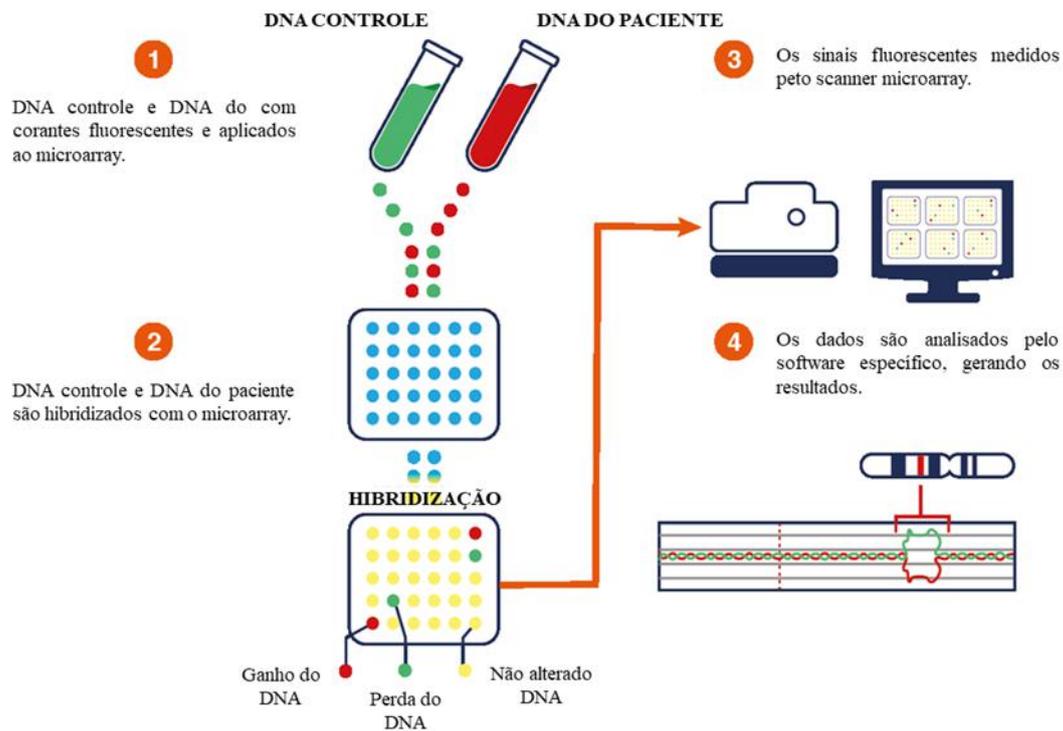
- a) Identificação de alvos terapêuticos: O sequenciamento do genoma revelou informações valiosas sobre os genes presentes na *M. leprae*, permitindo a identificação de proteínas específicas que desempenham um papel crítico na patogenicidade da bactéria. Essas proteínas podem ser alvos para o desenvolvimento de novos medicamentos ou terapias direcionadas, proporcionando abordagens mais efetivas para o tratamento da lepra (Jaiswa, et al., 2021).
- b) Estudos sobre resistência a antibióticos: A análise do genoma da *M. leprae* tem fornecido insights sobre os genes envolvidos na resistência a antibióticos usados no tratamento da lepra. Isso permite um melhor entendimento dos mecanismos de resistência e auxilia na seleção de terapias alternativas para casos de resistência aos medicamentos tradicionais (Gelatti, et al., 2014).
- c) Análise da diversidade genética: O sequenciamento do genoma possibilita a investigação da diversidade genética da *M. leprae*, permitindo um entendimento mais abrangente da epidemiologia da doença. Isso é crucial para rastrear a disseminação das diferentes cepas e desenvolver estratégias de controle mais eficientes e personalizadas para diferentes regiões geográficas (Corrêa, et al., 2012).
- d) Aprimoramento do diagnóstico: A análise genômica da *M. leprae* tem o potencial de melhorar os métodos de diagnóstico da lepra. Ao identificar marcadores genéticos específicos da bactéria, o sequenciamento do genoma pode viabilizar um diagnóstico mais preciso, sensível e específico da doença (Silva, et al., 2017).
- e) Estudos de virulência e interação com o hospedeiro: O sequenciamento do genoma da *M. leprae* tem permitido uma investigação mais aprofundada dos mecanismos de virulência da bactéria e de sua interação com o sistema imunológico humano. Esses estudos proporcionam insights valiosos para o desenvolvimento de estratégias imunoterapêuticas e vacinas mais eficazes contra a lepra (Bobosha, et al., 2012).

Em resumo, o sequenciamento do genoma da *Mycobacterium leprae* tem impulsionado avanços significativos no conhecimento sobre a lepra e contribuído para o desenvolvimento de abordagens diagnósticas, terapêuticas e de controle mais eficazes. No entanto, é importante ressaltar que a aplicação prática dessas descobertas ainda requer mais pesquisas e o desenvolvimento de intervenções clínicas específicas.

3.3.2 A tecnologia de microarray como ferramenta de análise de expressão gênica da *Mycobacterium leprae*

Os microarranjos de DNA podem promover informações relevantes para diagnóstico de infecções como, por exemplo, no caso de eritemas nodoso hansênico, por meio dos níveis de expressão gênica que vão medir a quantidade de RNA em milhares de genes, assim compreendendo as alterações de moléculas relacionadas a mutação do genoma (Figura 3). Tornando-se uma ferramenta importante na classificação da infecção e monitoramento da resposta terapêutica (Almeida, 2017).

Figura 3 - Técnica do microarranjo de DNA para diagnóstico.



Fonte: Einstein (2022).

A técnica de análise de microarranjos de DNA se baseia em três etapas principais: a hibridização das sondas do microarranjo com uma amostra de RNA, a lavagem do microarranjo para remover fragmentos de RNA não hibridizados e a detecção do sinal fluorescente. Com essa técnica, os genes podem ser representados em colunas e compreendidos em relação ao seu envolvimento no processo da doença, permitindo um tratamento mais eficaz das feridas da infecção (Almeida, 2017).

3.3.3 Estudo de expressão gênica do *Mycobacterium leprae*

A expressão gênica é a informação contida em um gene de DNA que é utilizada para obter informações sobre o organismo, incluindo informações sobre doenças infecciosas. Para obter a expressão desses genes, é necessária a utilização da tecnologia de microarranjo (Figura 4). Houve um crescimento significativo na utilização de microarranjos para a medição de padrões de expressão gênica em muitos organismos, incluindo o bacilo conhecido como *Mycobacterium leprae* (Mendes, 2015).

pacientes. Outra abordagem importante na pesquisa farmacêutica é o desenvolvimento de vacinas para prevenir a infecção por *Mycobacterium leprae*, que poderia ser um grande avanço na luta contra a doença. Atualmente, há vários estudos em andamento para o desenvolvimento de uma vacina eficaz, mas ainda há muitos desafios a serem superados nesse campo.

É importante ressaltar que, apesar dos avanços na pesquisa farmacêutica, é necessário também investir em ações de prevenção e educação sobre a doença, além de melhorias no acesso aos tratamentos existentes e no atendimento aos pacientes. A hanseníase continua sendo uma grande preocupação de saúde pública, principalmente em países em desenvolvimento, e é fundamental que os esforços sejam continuados para reduzir sua incidência e garantir um tratamento eficaz para todos os que são afetados por ela.

Referências

- Almeida, K. L. (2017). *Análise e classificação da expressão gênica durante o eritema nodoso hansênico através de dados de microarranjo* [Dissertação de Mestrado]. Universidade Federal do Rio de Janeiro, Brasil.
- Alves, E. D., Ferreira, T. L., & Ferreira, I. N. (2014). *Hanseníase: Avanços e desafios*. Brasília – DF: Editora Nesprom.
- Bello, M. L. (2014). *Complexos formados por montmorilonita sódica/fármacos aminados: estudo do arranjo molecular de fármacos intercalados em material carreador lamelado aplicando modelagem e dinâmica molecular*. [Tese de Doutorado]. Universidade Federal do Rio de Janeiro, Brasil.
- Bobosha, K. (2012). *Mycobacterium leprae* virulence-associated peptides are indicators of exposure to *M. leprae* in Brazil, Ethiopia and Nepal. *Mem Inst Oswaldo Cruz*, 107(1), 112-123.
- Brasil. (2017). *Guia prático sobre a hanseníase*. Brasília: Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis.
- Brasil. (2020). *Hanseníase*. Ministério da Saúde, from <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/h/hanseníase-1>.
- Brasil, Ministério da Saúde. (2022). *Ministério da Saúde Pública protocolo para o atendimento da hanseníase*, from <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/noticias/2022/julho/ministerio-da-saude-publica-protocolo-para-o-atendimento-da-hanseníase#:~:text=Tratamento%20recomendado,pode%20durar%20at%C3%A9%2012%20meses>
- Carvalho, M. C. (2013). De Lázarus e morféticos trajetórias da lepra no Brasil. *Revista Acervo*, 26(2), 267-272.
- Chaurasiya, A. K. (2021). *Mycobacterium leprae* in Magnification of 2000X.jpg. Wikimedia Commons, from https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Mycobacterium_leprae_in_Magnification_of_2000X.jpg?uselang=pt-br#filelinks
- Corrêa, et al., (2012). Association analysis of human leukocyte antigen class II (DRB1) alleles with leprosy in individuals from São Luís, state of Maranhão, Brazil. *Mem Inst Oswaldo Cruz*, 107(1), 150-155.
- Costa, N. C., et al., (2020). Evolução terapêutica da hanseníase da era chaulmúrgica até o tratamento nacional na Colônia do Prata, norte do Brasil. *Revista Amazônica de Ciências Farmacêuticas*, 1(1), 16-25.
- Ducatti, I., & Souza, T. M. S. (2017). A prisão em nome da saúde: o isolamento compulsório em leprosários no Brasil de Vargas. *Revista História e Diversidade*, 9(1), 144-160.
- Einstein, Hospital Israelita Albert. (2022). *Microarray o exame mais eficiente para o diagnóstico das cromossomopatias*, from <https://genomika.einstein.br/microarray/>
- Faria, L. & Santos, L. A. C. (2015). A hanseníase e sua história no Brasil: a história de um flagelo nacional. *História, Ciências, Saúde-Manguinhos*, 22(4), 1491-1495.
- Ferreira, I. N. (2019). Um breve histórico da hanseníase. *Humanidades & Tecnologia em Revista (Finom)*, 16(1), 01-19.
- Gelatti, L. C. (2014). Phenotypic, molecular and antimicrobial susceptibility assessment in isolates from chronic ulcers of cured leprosy patients: a case study in Southern Brazil. *An Bras Dermatol*. 2014,89(3):404-408.
- Gomes, E. C. R. (2019). *A lepra e a letra: escrita e poder sobre a doença na cidade de Belém (1897- 1924)*. [Tese de Doutorado]. Universidade Federal do Ceará, Brasil.
- Heinen, R. C. (2017). Poliquimioterapia no tratamento da Hanseníase. *Revista Saúde Física & Mental*, 5(2), 56-69.
- Jaiswa, A. K., et al. (2021). Reverse vaccinology and subtractive genomics approaches for identifying common therapeutics against *Mycobacterium leprae* and *Mycobacterium lepromatosis*. *J Venom Anim Toxins incl Trop Dis*,. 27(1), 1-13.
- Maciel, R. M. T. (2013). Os estigmas religiosos lançados à lepra e aos leprosos. *Revista Plaurais Virtual*, 3(1), 7-31.
- Medina-Torres, M. C. E. A., & Espinosa-Rosales, F. (2009). Microarreglos: tecnología con aplicaciones en el campo de la salud humana. *Alergia, Asma e Inmunología Pediátricas*, 18(2), 52-59.

- Mendes, M. A. (2015). *Avaliação da modulação da expressão gênica e proteica pelaq talidomina em biópsias de lesões de pele de pacientes com eritema nodoso hansênico*. [Dissertação de Mestrado]. Instituto Oswaldo Cruz, Brasil.
- Neiva, R. J. (2016). Perspectivas históricas do diagnóstico e tratamento da hanseníase. *Saúde & Transformação Social*, 8(1), 88-97.
- Oliveira, A. L. G. (2020). *Relações causais entre a expressão dos genes do receptor de vitamina D e do peptídeo antimicrobiano catelicidina sobre marcadores sorológicos de pessoas com hanseníase antes e após seis meses de tratamento poliquimioterápico*. [Tese de Doutorado]. Universidade Federal de Minas Gerais, Brasil.
- Oliveira, C. M. et al. (2016). A evolução da assistência ao paciente com hanseníase: dos leprosários à poliquimioterapia. *Revista Científica Multidisciplinar Núcleo do Conhecimento*, 06(1), 68-80.
- Oliveira, C. P. M. C. (2012). *De lepra à hanseníase: mais que um nome, novos discursos sobre a doença e o doente 1950-1970* [Tese de Doutorado]. Universidade Federal de Pernambuco, Brasil.
- Pineiro, M. G. C. (2014). *Trajetos de exclusão e reclusão: Oral Temática de familiares atingidos pelo tratamento asilar da hanseníase* [Dissertação de Mestrado]. Universidade Federal do Rio Grande do Norte.
- Pinheiro, M. G. C., & Simpson, C. A. (2017). Preconceito, estigma e exclusão social: trajetória de familiares influenciada pelo tratamento asilar da hanseníase. *Revista Enfermagem*, 25(1), 1-6.
- Pinheiro, M. G. C. et al. (2020). Leprosy: compulsory internment and family mishaps in the light of oral history. *Reme Revista Mineira de Enfermagem*, 24(1), 01-07.
- Propércio, A. N. A., et al. (2021). O Tratamento da Hanseníase a partir de uma Revisão Integrativa. *Brazilian Journal Of Health Review*, 4(2), 8076-8101.
- Rother, E. D. (2007). *Revisão sistemática x Revisão Narrativa*. São Paulo.
- Silva, A. R., (2017). Evaluation of agreement between tests for the diagnosis of leprosy. *J Bras Patol Med Lab*, 53 (2), 100-107.
- Silva, L. O. L., et al. (2020). Representações Sociais do Processo de Diagnóstico e Cura da Hanseníase. *Revista Psicologia e Saúde*, 12(2), 73-87.
- Souza, R. C. (2017). *Implicação de variantes genéticas na manifestação da hanseníase per se ou na gravidade clínica de pacientes portadores de hanseníase do município de Campos dos Goytacazes*. [Dissertação de Mestrado]. Universidade Estadual do Norte Fluminense,
- Souza, A. B. B., & Silva, G. G. (2019). Vitamina D e imunomodulação em indivíduos com hanseníase. *Amazônia: Desafios, Avanços e Contribuições na Educação, Saúde e Meio Ambiente*, 5(1), 01-06.
- Tavares, A. P. N., Marques, R. C., & Lana, F. C. F. (2015). Ocupação do espaço e sua relação com a progressão da hanseníase no Nordeste de Minas Gerais - século XIX. *Saúde Sociedade São Paulo*, 24(2). 691-702.
- Tokimatu, P. (2022). *Projeto Genoma Humano – O molde da vida*. 2016, from <https://www.blogs.unicamp.br/tb-of-life/2016/08/02/projeto-genoma-humano-o-molde-da-vida/>
- Villatoro, F. (2013). R. Dibujo20130615 *Mycobacterium leprae* from <https://francis.naukas.com/dibujo20130615-mycobacterium-leprae/>