

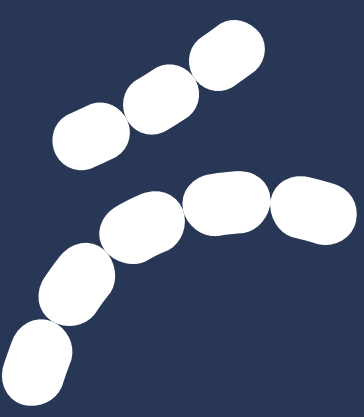


MYCOBACTERIUM LEPRAE

BMM0160 - Microbiologia Básica

Integrantes do grupo

- Bruno Siraiama - N° USP 11245414
- Diego Henrique Matilla Soares - N° USP 11245605
- Kamila Hitomi Garan - N° USP 11245182
- Natalia Granusso Geratto - N° USP 11245049

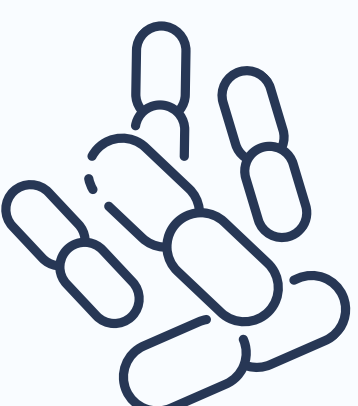


HISTÓRICO

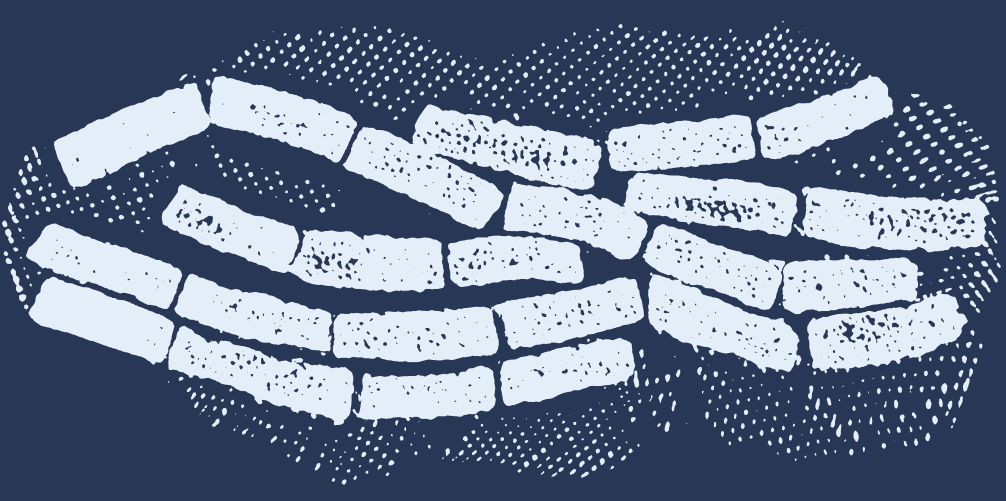


Mycobacterium leprae

- Causadora da hanseníase, popularmente chamada de lepra.
- Uma das mais antigas doenças, sendo descrita em um papiro datado de 4300 a.C., e parece ser originária da Ásia ou da África.
- Descoberta em 1873 pelo médico norueguês Gerhard Armauer Hansen, sendo a primeira bactéria a ser relacionada com uma doença humana.

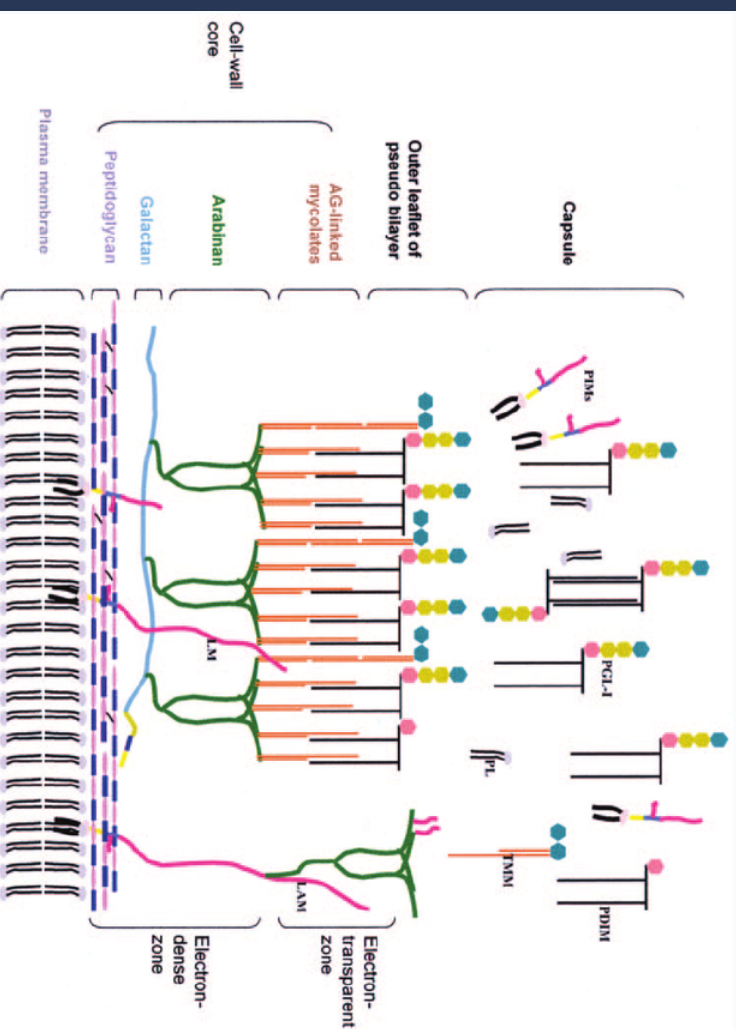


- Por conta de Hansen, a bactéria também pode ser chamada de bacilo de Hansen e a doença passou a ser a referida como hanseníase.
- Na América, a hanseníase provavelmente chegou entre os séculos XVI e XVII com os colonizadores.
- Atualmente, todos os países sul americanos apresentam hanseníase, sendo o Brasil o com a maior incidência.



- 
- Parasita intracelular obrigatório e predominante em macrófagos e nas células de Schwann.
 - Não possui cílios, é imóvel, não forma esporos e nem apresenta cápsula.
 - Parede celular com duas camadas, uma externa elétron-transparente, e uma interna elétron densa.
 - Na camada mais externa, chamada de "cápsula", há grande quantidade de ácidos micólicos e micosídeos.
 - Os dois lipídeos capsulares mais importantes são o ioceroi dimiocerosato (PDIM), e o glicolipídeo fenólico 1 (PGL-1).

- Outro componente importante da parede celular da *M. leprae* é o lipopolissacarídeo chamado lipoarabinomannana (LAM).
- Os lipopolissacarídeos possuem propriedades imunorreguladoras e podem atuar no mecanismo de sobrevivência da bactéria no interior da célula hospedeira e também na sua patogenicidade.



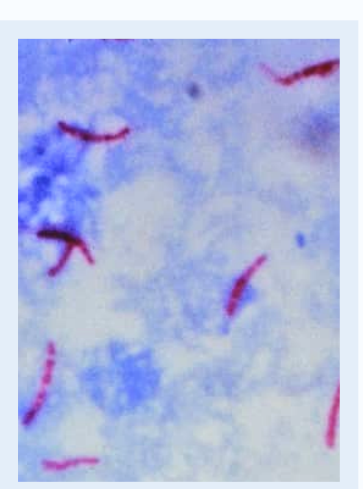
Representação da parede celular de uma *M. leprae*. Scollard, David & Adams, L.B. & Gillis, T.P. & Krahenbuhl, J.L. & Truman, Richard & Williams, Diana. (2006). The Continuing Challenges of Leprosy. *Clinical microbiology reviews*. 19. 338-81. 10.1128/CMR.19.2.338-381.2006

CONDIÇÕES DE CULTIVO

Mycobacterium leprae



- Micobactérias: não se coram pela coloração de Gram e são álcool-ácido resistentes pelo método de Ziehl-Neelsen, corando-se de rosa



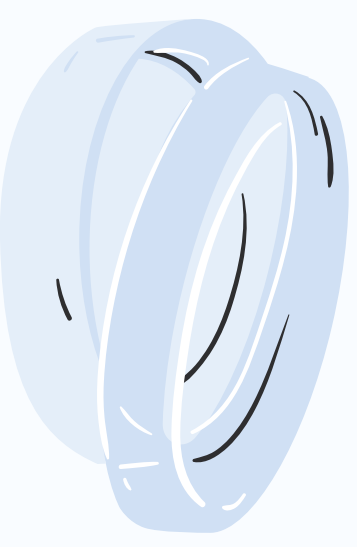
- Não é possível cultivar em laboratório: empecilho para erradicação da hanseníase



- **1960 - Técnica de Shepard:** bacilos de pacientes com hanseníase não-tratados são inoculados na pata de camundongos imunocompetentes

- Melhor temperatura para crescimento dos bacilos: 27-30°C
- Têm predileção por temperaturas abaixo da média corporal humana (37°C), por isso as lesões dos pacientes acometidos geralmente são em extremidades

- Uso de animais "engenheirados" para modelos experimentais, para que eles não apresentem a imunidade que normalmente teriam



PATOGENICIDADE E VIRULÊNCIA



- As manifestações clínicas da doença dependem da reação imunológica de cada paciente em relação aos bacilos, podendo se manifestar no pólo tuberculóide ou lepromatoso
- Em uma pequena parcela dos indivíduos, os bacilos se propagam para nervos periféricos e pele, sendo fagocitados por macrófagos e células de Schwann.
- Essa bactéria tem período de incubação médio de 5 anos, com divisão binária a cada 12 a 21 dias, por esse motivo, a hanseníase é caracterizada como uma doença crônica

- A forma tuberculóide é caracterizada pela forte reação imunológica celular, com tecidos infectados com poucos bacilos. Já a forma lepromatosa, apresenta uma elevada resposta humoral, podendo afetar vários tecidos com alto número de bacilos
- Na cápsula bacteriana, está presente um antígeno específico do bacilo que é o PGL-1, esse glicolípido está relacionado com a patogênese da bactéria, a resistência ao mecanismo de macrófagos e fixação do complemento. Além de agir no processo de invasão do bacilo às células de Schwann
- Ainda, foi identificada na superfície da *M. leprae* a adesina Hlp/LBP, a qual também consegue se ligar a laminina-2, muito encontrada na lâmina basal de células de Schwann, favorecendo a invasão da célula. Mas também interage com proteoglicanas que favorecem a adesão às células epiteliais

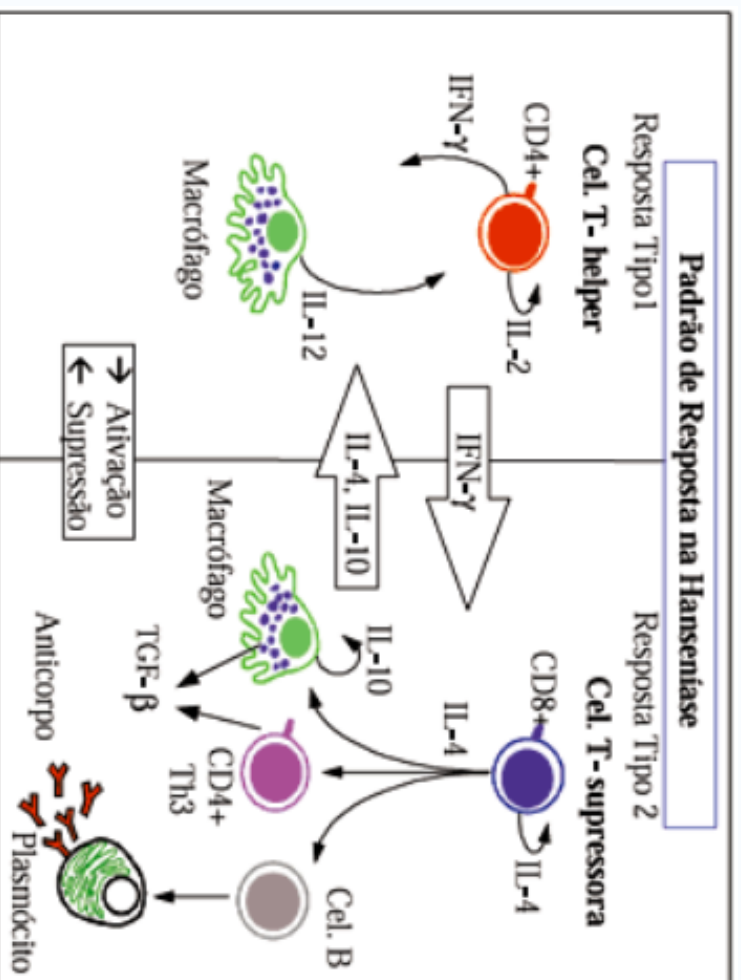


Figura 2- Na forma TT, no padrão de resposta tipo 1 a IL-2 é um fator de crescimento autócrino para células T helper, que faz ativação de macrófago mediada pelo IFN-γ (imunidade mediada por célula). No padrão de resposta tipo 2, na forma LL, IL-4 é um fator de crescimento para células T supressoras estimulando a diferenciação de células B para produção de anticorpos (imunidade humoral). Na presença de IL-4, uma subclasse de célula TCD4+ (Th3) são ativadas para produção de TGF-β, potente fator supressor de macrófago. Citocinas de macrófagos são cruciais em cada padrão: no tipo 1, IL-12 é um poderoso estímulo para células T helper; no tipo 2, IL-10 suprime o próprio macrófago. Citocinas produzidas em um tipo de resposta podem mutuamente se inibir de um modo multifacetado, simplificado aqui por duas grandes setas. (Goulart, 1995¹⁶. Adaptado de Modlin & Bloom 1993³⁸).

- Na resposta do tipo 1 ocorre o estímulo células T antígeno-específicas , resultando na forma mais branda da doença (tuberculóide) ou até mesmo na cura.

- Já na resposta do tipo 2, ocorre a produção das Th2 (IL-4, IL-5 e IL-10) que aumentam a resposta humoral, estimulando células B e inibindo os macrófagos. Logo, causando uma infecção progressiva (forma lepromatosa).



MÃNIFESTAÇÃO CLÍNICA

Está relacionada ao tipo de resposta imunológica ao *M. leprae*.

Temos então, as seguintes formas clínicas da doença:

- **Hanseníase indeterminada:** forma inicial; evolui espontaneamente para cura ou para formas polarizadas; Geralmente, encontra-se apenas uma lesão, de cor mais clara que a pele normal, com distúrbio da sensibilidade.
- **Hanseníase tuberculóide:** forma mais benigna e localizada, ocorre em pessoas com alta resistência ao bacilo. As lesões são poucas e com ausência de sensibilidade (dormência). Ocorre comprometimento simétrico de troncos nervosos, podendo causar dor, fraqueza e atrofia muscular.

Mycobacterium leprae

- **Hanseníase virchowiana (ou lepromatosa):** imunidade celular nula; o bacilo se multiplica muito, levando a um quadro mais grave, com anestesia dos pés e mãos que favorecem os traumatismos e feridas que podem levar ao surgimento de lesões (nódulos).
- **Hanseníase Dimorfa (ou Borderline):** forma intermediária que é resultado de uma imunidade também intermediária. O número de lesões cutâneas é maior e apresentam-se como placas, nódulos, com tendência a simetria. O acometimento dos nervos é mais extenso podendo ocorrer neurites agudas de grave prognóstico.

SINTOMAS

Os nervos periféricos vão sendo afetados lentamente, por isso é preciso atenção a si mesmo para notar as alterações desde o início.

Os sintomas podem levar anos para se tornarem evidentes

- **Manchas** em qualquer parte do corpo, com perda ou **alteração de sensibilidade** ao calor, dor ou tato
- Formigamentos, choques, agulhadas, câimbras ou dormência nos braços e pernas;
- Diminuição da força muscular
- Áreas da pele muito ressecadas, que não suam, com queda de pelos, (especialmente nas sobrancelhas), caroços pelo corpo;
- Nervos engrossados e doloridos, feridas difíceis de curar, principalmente em pés e mãos;

TRANSMISSÃO

Mycobacterium leprae

- Através dos bacilos nas gotículas de saliva eliminadas na fala, tosse ou espirro de pessoas não tratadas e em fases mais avançadas da doença
- Com início do tratamento, a transmissão é interrompida



Mycobacterium leprae

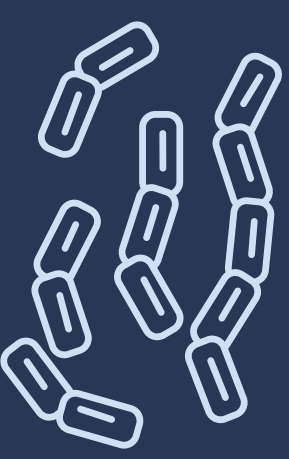
- Entre as pessoas que mantêm contato com pacientes multibacilares, 90% são infectados mas **apenas 8%** mais ou menos ficam doentes
- O índice elevado de infecção de quem convive com doentes multibacilares, sem que a doença se manifeste, indica que grande parte dos indivíduos **tem resistência** ao *Mycobacterium leprae*



EPIDEMIOLOGIA

Mycobacterium leprae

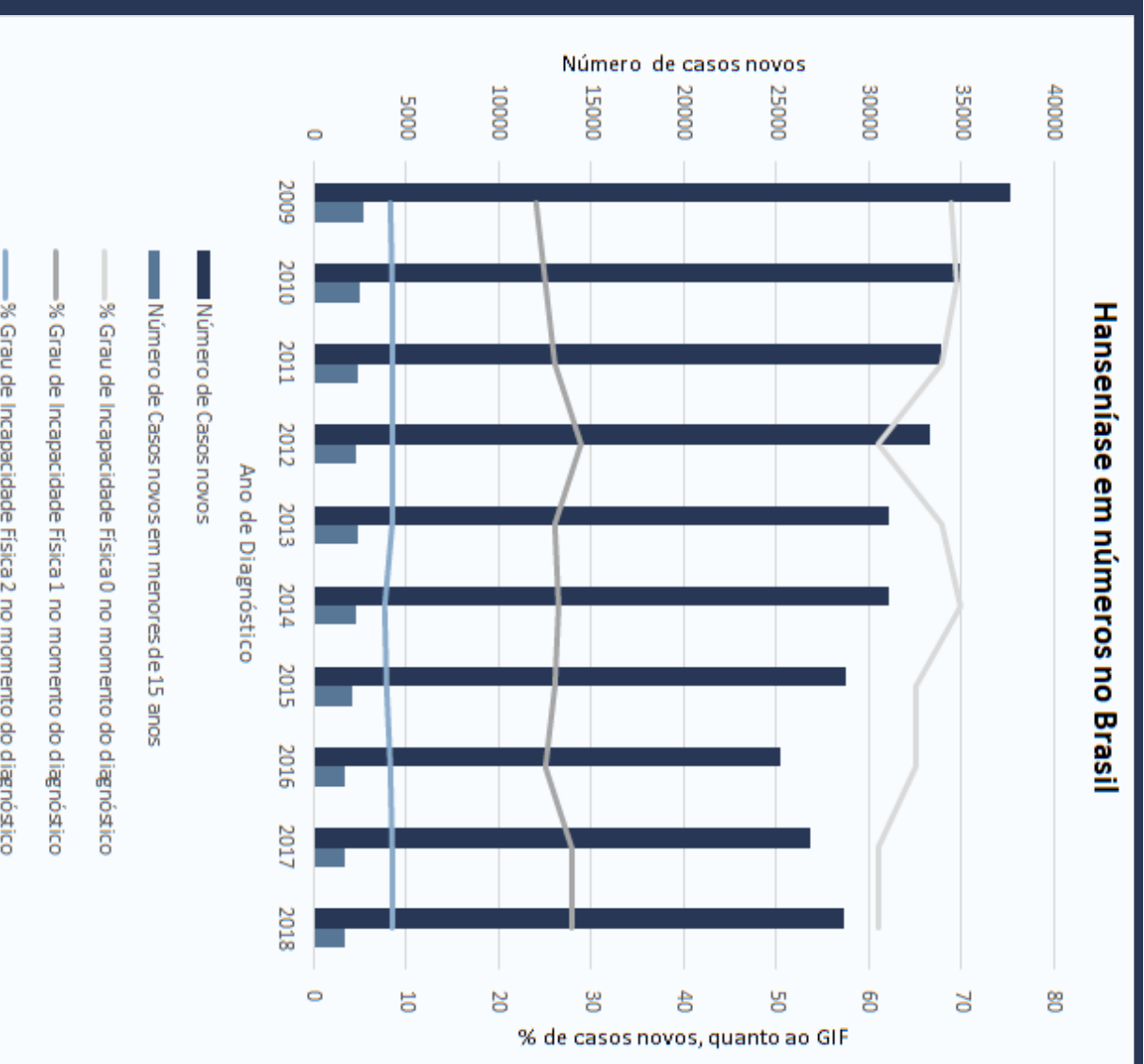
- As taxas mais altas da hanseníase estão em países tropicais, principalmente na Ásia e África.
- A fonte primária da infecção é os pacientes doentes que não estão sendo tratados.
- Grande parte das pessoas em áreas endêmicas desenvolveram resistência a *M. leprae*



Em 1991, a OMS propôs a eliminação da hanseníase como problema de saúde pública, sendo eliminação uma prevalência inferior a 1/10.000.

Em 2015, com 28.761 casos novos, o Brasil atingiu o índice de prevalência de 1,01/10.000, a menor até então desde 2005.

Atualmente, o Brasil apresenta percentual de aproximadamente 80% de cura.



DIAGNÓSTICO

Mycobacterium leprae

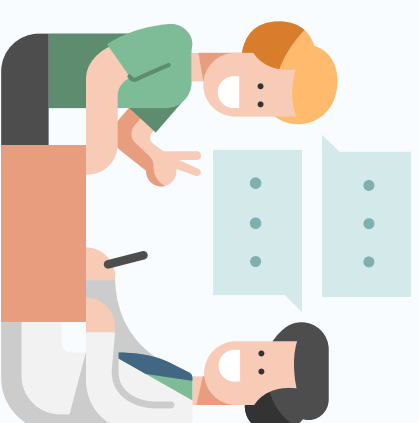


O principal usado é o **Diagnóstico Clínico**. A partir dele, já se pode iniciar o tratamento, mesmo sem o Diagnóstico Laboratorial.

Ele inclui:

- Anamnese visando história clínica
- Realiza-se uma investigação epidemiológica.
- Avaliação Neurológica

Verificar comprometimento dos nervos periféricos.



Ainda sobre o DIAGNÓSTICO CLÍNICO:

- Avaliação Dermatológica



Análise das lesões cutâneas, com foco na sensibilidade.

Nessa etapa, é decisivo o diagnóstico para definição do tratamento, classificando o paciente em:

Paucibacilar (PB)

Com até 5 lesões de pele

Multibacilar (MB)

Com mais de 5 lesões de pele

Métodos de DIAGNÓSTICO LABORATORIAL:

Existem diversos métodos usados para confirmação e classificação. Porém, todos atuam como exames complementares ao Diag. Clínico.

- **Intradermoreação de Mitsuda**

Injeta-se na derme bacilos inativados da *Mycobacterium leprae*. Em 4 semanas, caso surja erupção cutânea, indica positividade (imunidade celular)



Existem outros exames que podem ser feitos, como o PCR, Histopatologia e até Ressonância Magnética!

• **Sorologia**

Uso de antígenos em ensaios enzimáticos que induzem produção de anticorpos. Eles indicam a carga bacilar (confirmando se é PB ou MB).

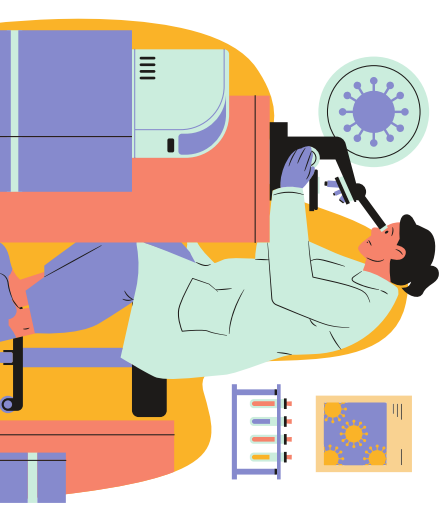
Sobre Diagnóstico
Laboratorial, o que
temos no

SUS ?

No Sistema Único de Saúde, emprega-se
o exame microscópico chamado:

Baciloscopia

- Realiza-se esfregaços das lesões hansênicas
- Análise da coleta para contagem de bacilos de *Mycobacterium leprae*. Caso atinja certa quantidade, é positivo para Multibacilar (MB).
- Usado para apoiar o Diagnóstico Clínico e para confirmar quando o paciente está curado .



TRATAMENTO

No Brasil, emprega-se a
**Poliquimioterapia
Padronizada (PQT)**

A PQT mata o bacilo e interrompe a evolução da doença. Emprega:

- Rifampicina
- Dapsona
- Clofazimina*

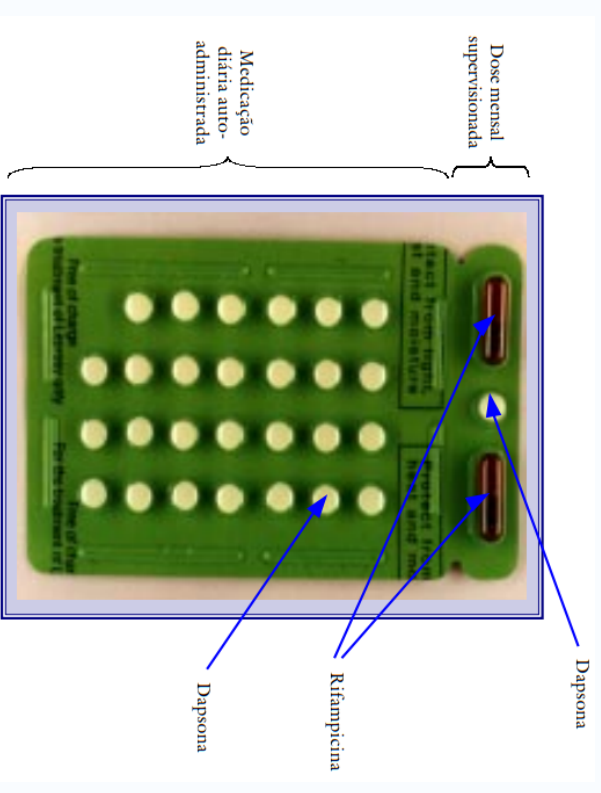
Dependendo da classificação operacional, o tratamento é administrado de maneira diferente:

- **Esquema Paucibacilar (PB)**

Rifampicina: inibe a RNA polimerase bacteriana, impedindo a transcrição de RNA.

Dapsona: interfere na síntese do ácido fólico

Esquema de administração mesclando doses mensais e diárias.
Dura 6 meses.



- **Esquema Multibacilar (MB)**

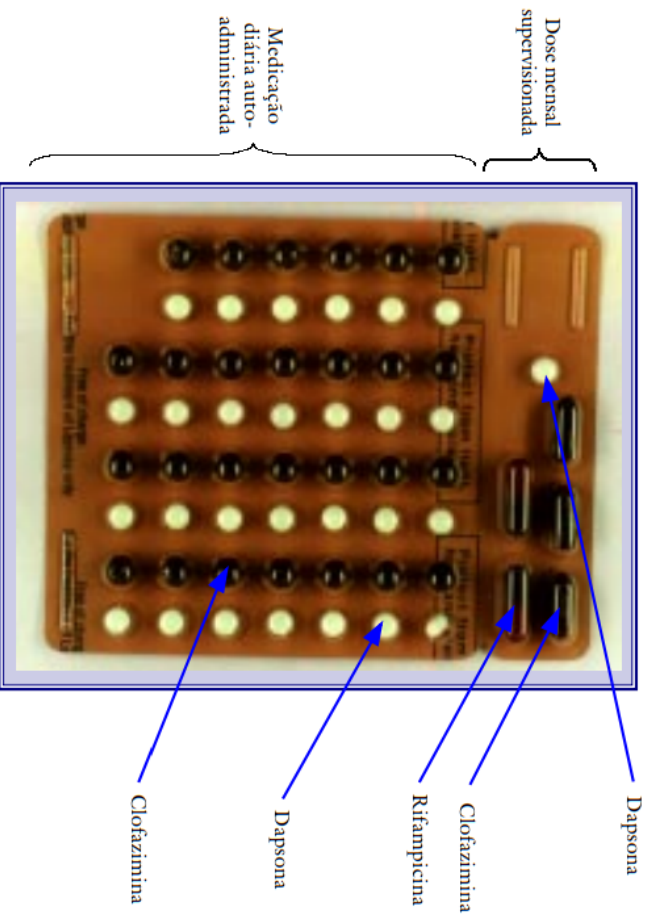
Rifampicina e Dapsona

+

Clofazimina: liga-se ao DNA

bacteriano impedindo crescimento

Dura 12 meses



Tratamento em CASOS ESPECIAIS:

- **Esquema Alternativo**

Casos de Paucibacilar com lesão única.

Usa-se doses únicas em alta dosagem de:

Rifampicina: inibe transcrição de RNA

Minociclina: inibe síntese proteica

Ofloxacina: inibe síntese DNA

- **Esquema para crianças**

Mesmo esquema para PB e MB, mas com ajuste de dose

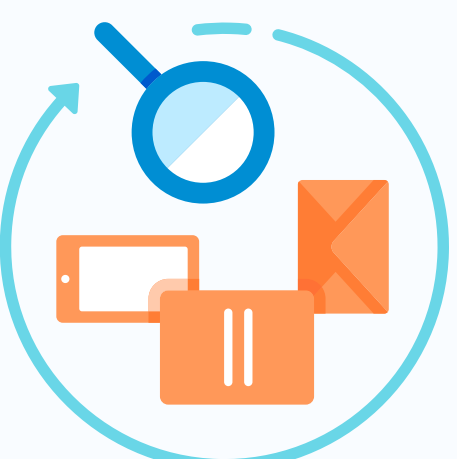
PROFILAXIA

Mycobacterium leprae



Baseia-se principalmente no tratamento dos doentes e no monitoramento de pessoas próximas ao doente.

- Busca por diagnóstico precoce
- Aplicação da vacina BCG aos familiares
- Atenção e acompanhamento de possíveis incapacidades físicas
- Pacientes em tratameto não transmitem



REFERÊNCIAS

- GOULART, Isabela Bernardes; PENNA, Gerson Oliveira; CUNHA, Gabriel. Imunopatologia da hanseníase: a complexidade dos mecanismos da resposta imune do hospedeiro ao *Mycobacterium leprae*. Rev. Soc. Bras. Med. Trop., v. 35, n. 4, p. 363-375, Aug. 2002 .
- LIMA, Cristiana Soares de. Mecanismos de patogenia do *Mycobacterium leprae*: Análise de proteínas extracelulares e efeitos sobre o metabolismo lipídico do hospedeiro. 2008. 160 f. Tese (Doutorado) - Curso de Biologia Celular e Molecular, Instituto Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, 2008
- SILVA, Carlos Adriano de Matos e. Interação de *Mycobacterium leprae* com células epiteliais humanas das vias aéreas: aderência, entrada, sobrevivência e identificação das potenciais adesinas através da análise do proteoma de superfície. 2013. 189 f. Tese (Doutorado em em Biologia Parasitária) - Fundação Oswaldo Cruz. Instituto Oswaldo Cruz. Rio de Janeiro, 2013.
- EIDT, Letícia Maria. Breve história da hanseníase: sua expansão do mundo para as Américas, o Brasil e o Rio Grande do Sul e sua trajetória na saúde pública brasileira. São Paulo: Saude Soc. Vol.13 No.2, Ago. 2004
- MANUAL DE LEPROLOGIA. Rio de Janeiro: Serviço Nacional de Lepra, 1960
- Diório, Suzana Madeira. Aspectos microbiológicos e moleculares do *Mycobacterium leprae*. Hanseníase – Avanços e Desafios
- BRASIL, Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde. Boletim Epidemiológico de Hanseníase 2020. Brasília, jan. 2020.
- Thomas, Liji. Leprosy Epidemiology. News Medical, Jan. 2019.
- Ribeiro MDA, Silva JCA, Oliveira SB. Estudo epidemiológico da hanseníase no Brasil: reflexão sobre as metas de eliminação. Rev Panam Salud Publica. 2018;42:e42.
- SERRA, Alan de Jesus Moraes. A IMPORTÂNCIA DO SEGUIMENTO FARMACOTERAPÊUTICO VOLTADO AO PACIENTE COM HANSENÍASE. 2018. 41 f. TCC (Graduação) - Curso de Farmácia, Faculdade Pitágoras, São Luís, 2018.

- GUIA PARA O CONTROLE DA HANSENÍASE. Departamento de Atenção Básica, Secretaria de Políticas Públicas, Ministério da Saúde. Brasília, 2002.
- DOENÇAS INFECCIOSAS E PARASITÁRIAS: GUIA DE BOLSO. Ministério da Saúde. 8ª edição revisada. Brasília, 2010.
- TIERNEY, D.; NARDELL, E. A. Doença de Hansen. Manual MSD: Versão para Profissionais da Saúde. Abril, 2018.
- LASTÓRIA, J. C.; DE ABREU, M. A. M. Hanseníase: Diagnóstico e Tratamento. Revista Diagnóstico & Tratamento. 2012.
- HANSENÍASE. Secretaria da Saúde. Paraná, 2020.
- OPRMOLLA, D.V.A. O Cultivo do M. leprae e os Estudos das Micobactérias. Hanseníase, Hansen. Int, v. 19, n. 2, p. 1-2, 12 dez. 1994.
- SARNO, Euzenir Nunes. A Hanseníase no Laboratório. Scielo, História, Ciências, Saúde - Manguinhos, v. 10, p. 1-6, 27 jun. 2003